



# Trattamento farmacologico e non farmacologico della demenza di Alzheimer: evidenze

## Parte I. Trattamento farmacologico

### Pharmacological and non pharmacological treatment for Alzheimer's disease: an update

#### Part I. Pharmacological treatment

C. FAGHERAZZI, P. STEFINLONGO, R. BRUGIOLO

Unità Operativa Geriatria, Unità Valutativa Alzheimer, Azienda ULSS 12 terraferma veneziana (VE)

**Parole chiave:** Demenza • Trattamento farmacologico e non farmacologico

**Key words:** Dementia • Pharmacological and non pharmacological treatment

## Introduzione

A livello mondiale nel 2005<sup>1</sup> la prevalenza di demenza nella popolazione mondiale con più di 65 anni è stata stimata essere del 3,9% con alcune variabili regionali: 1,6% in Africa, 3,9% in Europa dell'Est, 4% in Cina, 4,6% in America Latina, 5,4% in Europa dell'Ovest, 6,4% in Nord America e l'incidenza per anno del 7,5% ogni 1000 abitanti senza sostanziali differenze nei vari continenti (eccetto che per l'Africa dove l'incidenza sembra essere più bassa) con un aumento esponenziale età-correlato (da circa 1 soggetto ogni 1000 nell'età compresa tra i 60-64 anni, ai più di 70 soggetti ogni 1000 nei maggiori di 90 anni). Le proiezioni da qui al 2050 calcolano che la popolazione mondiale salirà da 6 a 9 miliardi di persone (50%) e la gente vivrà di più non solo in Europa, secondo le stime degli esperti a metà secolo ci saranno due miliardi di persone oltre i sessant'anni, di cui i 3/5 vivranno in Asia.

La demenza di Alzheimer (MA) e quella vascolare (VaD) sono state calcolate rappresentare rispettivamente il 50-70% e il 15-25% di tutti i casi di demenza. La malattia di Alzheimer (MA) rappresenta quindi la più frequente forma di demenza nell'anziano e costituisce una delle malattie maggiormente disabilitanti dell'età geriatrica<sup>2</sup>. È caratterizzata dalla perdita marcata e progressiva dei neuroni colinergici a livello proencefalico basale e talora più ampiamente a tutta la corteccia cerebrale e alle regioni limbiche<sup>3</sup> con conseguente graduale riduzione dell'acetilcolina (ACh) in queste aree encefaliche<sup>4</sup> e con una gravità del declino cognitivo che correla con il grado di depauperamento<sup>5</sup>.

Con il progredire della malattia il deterioramento si estende e coinvolge altri sistemi neurotransmettoriali, provocando squilibri sia dei sistemi monoaminergici, sia di quelli relativi agli aminoacidi eccitatori, sia riducendo il numero di recettori nicotinici e muscarinici <sup>6</sup>. Tuttavia nello sviluppo della sintomatologia della MA è il sistema colinergico ad essere ritenuto più importante. Si è pertanto cercato di sintetizzare farmaci in grado di ripristinare adeguati livelli di Ach. Fino ad oggi la modalità più efficace sta nella messa a punto di molecole in grado di inibire gli enzimi (ChE) fisiologicamente preposti alla degradazione (idrolisi) dell'acetilcolina nel vallo sinaptico, allo scopo di prolungarne la disponibilità e l'attività <sup>7</sup>.

## La terapia farmacologica

### GLI INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI (ACHEI)

Gli enzimi in questione sono l'acetil e la butirrilcolinesterasi (AChE e BuChE), che esistono in varie forme globulari tra cui va segnalata la forma G1. I farmaci inibitori, denominati inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI), sono stati approvati a livello internazionale per il trattamento della MA da lieve a moderata. Il capostipite, ovvero sia la tacrina <sup>8,9</sup>, farmaco mai commercializzato in Italia e responsabile di eventi avversi a livello epatico <sup>10</sup>, è stato soppiantato da molecole anticolinesterasiche selettive e pertanto gravate da minori effetti collaterali e con emivita plasmatica più lunga, che ne consente la somministrazione in una o due dosi giornaliere invece che le quattro della tacrina. Attualmente in Italia sono disponibili il donepezil <sup>11</sup>, la galantamina <sup>12</sup>, la rivastigmina <sup>13</sup>, dispensati gratuitamente dal sistema sanitario nazionale, limitatamente alle fasi lievi e moderate di MA e previa valutazione in centri specializzati (Unità Valutative Alzheimer – UVA). Tali farmaci hanno profilo farmacologico differente: la galantamina ha la minor selettività cerebrale, viceversa rivastigmina e donepezil hanno maggior selettività cerebrale e la rivastigmina possiede un duplice meccanismo d'azione (sia sull'acetil sia sulla butirrilcolinesterasi) ed una specificità preferenziale per le forme G1 delle colinesterasi. Questi due aspetti sono interessanti: infatti la BuChE nell'amigdala è più diffusa dell'AChE e ha un'attività che aumenta con il progredire della malattia, in particolare nelle zone più colpite (corteccia temporale, amigdala). Invece l'espressione dell'AChE, predominante nel

cervello normale, scende al progredire della MA. Altro aspetto: le forme molecolari G1 sono meno ubiquitarie rispetto alle G4 in molte aree cerebrali normali, ma diventano gradualmente più diffuse nella progressione della MA e l'espressione relativa delle forme G4 decresce soprattutto a livello corticale e ippocampale <sup>14-15</sup>. Pertanto la selettività degli inibitori per le ChE nella forma G1 potrebbe specificarsi nelle aree cerebrali più interessate dalla MA <sup>15</sup>. La rivastigmina è l'unica a mostrare selettività preferenziale per la forma G1 <sup>15</sup> e ne può giustificare la bassa propensione a causare sintomi extrapiramidali, effetti cardiotossici, disturbi del sonno, debolezza muscolare e crampi che possono conseguire all'inibizione non specifica delle ChE a livello delle giunzioni neuromuscolari <sup>16</sup>. L'attività delle ChEG1 si correla positivamente con l'aumentata densità e patogenicità delle placche <sup>14</sup> e ciò suggerisce che l'inibizione della forma G1 potrebbe essere in grado di modificare il decorso naturale di malattia.

La selettività cerebrale rispetto a quella periferica determina in modo inversamente proporzionale la possibilità di effetti indesiderati da iperstimolazione colinergica periferica. Proprio la mancanza di selettività cerebrale della tacrina è stata probabilmente alla base dell'elevata incidenza di effetti avversi, quali le alterazioni cardiovascolari, tipici di una eccessiva stimolazione colinergica periferica <sup>17</sup>, e un'elevata incidenza di epatotossicità <sup>18</sup>. Vari studi sperimentali hanno invece dimostrato una maggiore selettività centrale del donepezil <sup>19</sup> ed anche la rivastigmina possiede selettività cerebrale, con una potenza d'inibizione dell'AChE cerebrale tre volte maggiore rispetto all'enzima periferico <sup>15</sup>. Invece la galantamina non possiede selettività cerebrale in vivo <sup>20</sup>, motivo per cui il donepezil e la rivastigmina sembrerebbero presentare la migliore selettività per le ChE cerebrali rispetto a quelle periferiche.

## Evidenze cliniche

Gli AChEI sono stati inizialmente usati per il trattamento del declino cognitivo nei pazienti con MA lieve/moderata, tuttavia l'esperienza e la crescente conoscenza dei meccanismi eziologici e sintomatologici della MA ha allargato gli studi di efficacia includendo le *Activities of Daily Living* (ADL) e i disturbi comportamentali (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia* – BPSD).

## DECLINO COGNITIVO

In vari lavori, considerando come responders i pazienti con miglioramento delle funzioni cognitive di almeno 4 punti all'*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-cog), questi sono risultati essere in media il 10% in più tra i pazienti trattati con AchEI. Tuttavia si tratta di una sottostima in quanto in una malattia per definizione progressiva, già una stabilizzazione va intesa come dato d'efficacia. In generale per tutti gli AchEI i benefici ottimali sulla cognitività sono ottenuti con le dosi più alte, anche se l'incidenza degli eventi indesiderati risulta aumentata. Ma anche in questo caso i pareri non sono univoci, per esempio un lavoro di Birks del 2006, che ha preso in considerazione 23 trial per un totale di 5272 partecipanti, ha messo in luce che 10 mg di donepezil non apportano benefici rilevanti rispetto alla somministrazione di 5 mg. Pertanto in considerazione del minor costo e della maggior tollerabilità, la dose più bassa veniva considerata come miglior opzione <sup>21</sup>.

Un aspetto assolutamente da non sottovalutare, anche per le implicazioni che ne derivano, consiste nella valutazione dell'effetto terapeutico a lungo termine degli AchEI. Gli studi a lungo termine sono condizionati dal fatto che non viene considerato etico trattare per più di 6 mesi con placebo un gruppo di pazienti con MA, pertanto i risultati vengono estrapolati analizzando i risultati dell'attività clinica di routine paragonati a dati "storici" di coorti che non sono state trattate con AchEI <sup>22</sup>. Almeno due osservazioni ci permettono di dedurre l'efficacia clinica a lungo termine degli AchEI. Innanzitutto si è visto che la sospensione di tali farmaci non ha fatto venir meno l'effetto cognitivo nelle 3-4 settimane successive quando cioè l'effetto sulle colinesterasi è svanito, in secondo luogo si è visto che l'efficacia del trattamento può essere mantenuta per almeno un anno in un buon numero di pazienti e talvolta per più di due anni (ben oltre il verosimile tempo necessario per l'instaurarsi di fenomeni di tolleranza dovuti all'aumento di acetilcolina). Il potenziale di modificazione di malattia degli AchEI può esser evidenziato mediante un modello definito "randomized start design", il quale può distinguere gli effetti sintomatici da quelli derivanti dalla modificazione di malattia. L'assunto è che se, malgrado un ritardo nell'inizio della terapia in un gruppo di pazienti, non si registrano differenze tra i gruppi alla fine dello studio, l'effetto del trattamento va considerato come sintomatico. Se invece il gruppo

che ha iniziato più tardi mostra risultati minori al gruppo con inizio più precoce, bisognerebbe interpretare questo risultato come un segno di modificazione della progressione di malattia. In uno studio che ha impiegato questo modello, i pazienti trattati inizialmente con placebo nella fase in doppio cieco, passati successivamente a rivastigmina alla 26<sup>a</sup> settimana, hanno migliorato le funzioni cognitive, senza tuttavia mai raggiungere i risultati del gruppo che aveva iniziato prima <sup>23</sup>. Questi dati ci permettono di ipotizzare che l'effetto terapeutico degli AchEI non si limita all'aumento dei livelli di acetilcolina nel cervello, ma potrebbe intervenire nella patogenesi della MA legata alla formazione della proteina amiloide <sup>24</sup>. A questo proposito, studi preclinici evidenziano che gli AchEI sono in grado di influenzare i processi che stanno alla base della patogenesi della MA, esplicando un effetto neuroprotettivo e *disease-modifying* <sup>25-27</sup>, in particolare è stato provato che il donepezil può diminuire in vitro le placche di beta amiloide (BA) <sup>28</sup>. Gli AchEI influenzerebbero l'espressione di isoforme dell'AchE e aumenterebbero l'espressione dei recettori nicotinici, influenzando sulla produzione di proteina precursore dell'amiloide (APP) e contrastando la tossicità della BA <sup>29</sup>. Altri lavori hanno dimostrato che nuovi AchEI, ancora in fase di sperimentazione, sarebbero in grado di modulare il metabolismo della APP stimolando la produzione di una forma solubile, non amiloidogena, di AAP denominata sAPPalpha <sup>30 31</sup>. Gli AchEI sarebbero inoltre in grado di proteggere i neuroni dalla tossicità del glutammato attraverso i recettori acetilcolino-nicotinici alfa 4 e alfa 7 (alfa 4 e 7-nAChR), inibendo almeno in parte i processi di apoptosi neuronale <sup>32 33</sup>. Altri lavori infine hanno correlato l'uso del donepezil con il rallentamento della progressione dell'atrofia dell'ippocampo intesa come marker di progressione di malattia <sup>34 35</sup>.

## ACTIVITIES OF DAILY LIVING

Riguardo all'autonomia nelle comuni attività della vita quotidiana, sono state evidenziate differenze nella risposta al trattamento <sup>36-40</sup>. Va comunque detto che nei vari studi randomizzati-controllati l'aspetto funzionale viene valutato come outcome secondario <sup>41</sup>. Non vi sono evidenze conclusive di efficacia, tuttavia i migliori punteggi nelle scale di disabilità ottenuti nel breve-medio termine, suggeriscono una riduzione o ritardo di eventi clinici determinanti l'istituzionalizzazione e in generale qualsiasi riduzione

del declino funzionale o stabilizzazione delle capacità di svolgere le attività quotidiane in una malattia progressiva come la MA, va considerata positivamente in quanto può migliorare la qualità di vita (QoL).

#### BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF DEMENTIA

I BPSD (sintomi comportamentali e psicologici della demenza) sono comuni nella MA e nelle demenze correlate<sup>42</sup>. Includono disturbi del sonno, disturbi dell'umore quali apatia, depressione, ansia ed aggressività, ma anche disturbi psicotici come allucinazioni e deliri. Al momento non esiste un farmaco specificamente approvato. Anche gli antipsicotici di ultima generazione ("atipici") in realtà non sono mai stati approvati per questa indicazione dall'EMA (*European Medicines Agency*) e nel 2002-2004 è stata segnalata un'incidenza significativamente maggiore di incidenti cerebrovascolari acuti e di decessi nei pazienti anziani affetti da demenza che assumevano questi farmaci<sup>43,44</sup>. Lo studio CATIE-AD (*Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease*), oltre a non individuarne l'adeguatezza, ha sottolineato il notevole spreco di risorse economiche<sup>45</sup>. Partendo dalla considerazione che la scelta di somministrare un farmaco ha senso solo se può ridurre certi sintomi senza peggiorare le condizioni del paziente, altrimenti rappresenta un duplice costo (diretto per la spesa e indiretto per le conseguenze dell'aggravamento del paziente), lo studio, randomizzato e controllato, su 421 soggetti assegnati a ricevere uno dei tre antipsicotici "atipici" (risperidone, olanzapina, quetiapina) oppure placebo, non ha fatto emergere elementi a favore di nessuno dei tre farmaci e il costo complessivo a carico del gruppo placebo è risultato inferiore. La conclusione è stata che l'uso "off-label" di questi farmaci per il trattamento dei BPSD non è adeguato dal punto di vista clinico e rappresenta un considerevole spreco di risorse economiche. Anche in questo caso non sono mancate osservazioni discordanti. Uno studio retrospettivo su anziani con demenza, 17800 trattati con antipsicotici atipici (AA) vs. 14800 trattati con antipsicotici tradizionali (Atr), non ha evidenziato nel primo gruppo maggiori rischi per stroke ischemico<sup>46</sup>; un altro studio retrospettivo su ultrasessantacinquenni in trattamento con AA (oltre 13000) vs. Atr (circa 9000) ha messo in risalto un maggior rischio di mortalità nel II° gruppo sia nel campione totale, sia nel sottogruppo con demenza (circa il 50% del campione), sia in quello dei residenti

in casa di riposo<sup>47</sup>. A questi timori va aggiunta la dimostrazione dell'effetto cardiottossico del più conosciuto Atr, l'aloiperidolo, (allungamento del tratto QT, comparsa di torsioni di punta, casi di morte improvvisa), soprattutto nell'uso ripetuto piuttosto che in quello di fase acuta di malattia, sicché il 13 marzo 2007 sono state pubblicate in Gazzetta Ufficiale (Serie Generale n. 60), con effetto immediato, significative variazioni della scheda tecnica di alcuni fra i più noti neurolettici tradizionali (aloiperidolo/haldol, serenase; pimozide/orap; droperidolo/sintodan) che ne limitano l'impiego; nello stesso documento sono state aggiunte avvertenze e precauzioni particolari per alcuni dei più diffusi neurolettici atipici (per es. clorpromazina/largactil; amisulpiride/solian; risperidone/risperdal; quetiapina/seroquel). In un recente studio<sup>48</sup>, utilizzando gli archivi computerizzati delle prescrizioni farmacologiche del Tennessee dal 1995 al 2005, è stata calcolata l'incidenza di morte improvvisa in un gruppo di oltre 44.000 pazienti trattati con aloiperidolo e tioridazina (Atr), confrontandola con quella di oltre 46.000 pazienti che avevano fatto uso di AA e di più di 18.600 soggetti di controllo. Nei soggetti che utilizzavano antipsicotici, a qualunque classe essi appartenessero, si è registrata un'incidenza di morte improvvisa significativamente superiore rispetto ai non utilizzatori, con una *incidence-rate ratio* di 1,99 (95% intervallo di confidenza, 1,68-2,34) per gli Atr e di 2,26 (95% intervallo di confidenza, 1,88-2,72) per gli AA. Comparando le due classi farmacologiche, la complicanza mortale aveva una *incidence-rate ratio* di 1,14 (95% intervallo di confidenza, 0,93-1,39) per gli atipici rispetto ai tradizionali con un rischio che aumentava significativamente in rapporto alla posologia utilizzata: da 1,59 (95% intervallo di confidenza, 1,03-2,46) per le basse dosi, a 2,86 (95% intervallo di confidenza, 2,25-3,65) per le alte dosi. La conclusione a cui sono pervenuti gli Autori è che i pazienti che utilizzano abitualmente farmaci antipsicotici (tradizionali o atipici) hanno un rischio aumentato, dose-correlato, di morte improvvisa; rispetto a questo effetto gli AA non sono più sicuri rispetto ai "vecchi" Atr. La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha già ritenuto necessaria la definizione di un programma di Farmacovigilanza Attiva, relativo agli antipsicotici di prima ("tradizionali") e di seconda generazione ("atipici") nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza, le cui modalità operative sono state riportate nel

comunicato dell'AIFA del 21 luglio 2005, poi aggiornato il 28 dicembre 2006.

Alla luce di queste problematiche sono stati ripresi in considerazione i numerosi studi che avevano valutato l'efficacia degli AchEI sui BPSD<sup>49-52</sup>. Gli studi con donepezil hanno fornito risultati variabili nell'area comportamentale<sup>24 25 52-54</sup>. Un recente lavoro di Howard ha confrontato per 12 settimane due gruppi di pazienti con MA che presentavano significativi livelli di agitazione e che non avevano risposto ad un breve trattamento psicosociale. Con metodo random, 128 pazienti sono stati trattati con donepezil 10 mg/die e gli altri 131 con placebo. L'outcome principale consisteva in un cambio di punteggio al *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) (una scala con punteggio da 29 a 203 in cui all'aumentare del punteggio corrisponde un aumento dell'agitazione): non sono state evidenziate differenze tra i due gruppi di pazienti, né al CMAI, né al *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), né con altri test specifici<sup>55</sup>. Galantamina ha prodotto benefici sui sintomi comportamentali nella MA in un vasto studio a 5 mesi controllato *vs.* placebo nel quale i pazienti trattati con galantamina 16-24 mg/die hanno conseguito una stabilizzazione dei sintomi comportamentali<sup>56</sup>, altri studi confermerebbero una riduzione della frequenza e gravità dei disturbi psico-comportamentali<sup>57</sup>. Nel complesso donepezil e galantamina sembrerebbero efficaci nel migliorare i disturbi dell'umore, ma non nel ridurre i sintomi psicotici o il ricorso a farmaci psicotropi concomitanti.

Rivastigmina, inibitore dell'AChE e della BuChE, sembrerebbe avere un più ampio spettro di efficacia includendo sintomi psicotici e disturbi dell'umore, fornendo un beneficio superiore alla sola inibizione di AChE<sup>58</sup>. I due enzimi, come abbiamo già detto, non sono distribuiti in modo omogeneo: l'AChE si concentra soprattutto nella corteccia telencefalica, la BuChE soprattutto nell'amigdala e nell'ippocampo, che sono appunto le aree principalmente coinvolte nelle emozioni. Un lavoro di Rosler del 1999 descriveva dopo 26 settimane di assunzione, un significativo ( $p = 0,02$ ) miglioramento dei sintomi comportamentali *vs.* placebo. Durante la fase *long-term* in aperto, il proseguo della terapia otteneva un miglioramento dei sintomi comportamentali dopo 1 e 2 anni rispetto al basale: i disturbi dell'umore e le allucinazioni miglioravano significativamente, mentre l'aggressività, i disturbi delle attività e il quadro paranoide si stabilizzavano o miglioravano leg-

germente<sup>59</sup>. In un successivo lavoro del 2002 sempre Rosler confermava questi dati<sup>60</sup>. Etemad nel 2001 ha pubblicato uno studio su soggetti istituzionalizzati con MA, in cui il 69% dei pazienti in trattamento con rivastigmina aveva potuto interrompere la terapia antipsicotica ed un altro 52-58% ridurre o sospendere il trattamento antidepressivo<sup>61</sup>. In un studio più recente Cummings et al. hanno utilizzato rivastigmina anche in soggetti istituzionalizzati con MA di gravità da moderata a severa, ottenendo un miglioramento dei BPSD documentato da una significativa riduzione dei punteggi al NPI<sup>62</sup>. In generale gli AchEI sembrano manifestare un'influenza, seppur modesta, sui sintomi psicologici dei pazienti con Alzheimer, anche se non è ben chiaro se tale azione favorevole si espliciti attraverso gli effetti sintomatici sui disturbi cognitivi oppure sia direttamente correlata al loro effetto sulla attività colinergica.

Nel 2008 Gauthier et al. hanno pubblicato un lavoro che utilizzava i dati cumulati da sei studi multicentrici, randomizzati, placebo-controllati, per gruppi paralleli, in doppio cieco, nei quali memantina era stata somministrata al dosaggio di 20 mg/die. Questa analisi supporta l'efficacia della memantina sia nel trattamento sia nella prevenzione dei sintomi comportamentali nella MA moderata-grave con benefici persistenti specificatamente su deliri, agitazione e aggressività<sup>63</sup>. Ad analoghe conclusioni giunge un lavoro di Wilcock et al.<sup>64</sup>. Non è chiaro il meccanismo attraverso il quale memantina è in grado di migliorare i sintomi comportamentali dei pazienti con MA. Agitazione e psicosi nella MA sembrano correlare con una maggiore densità di gomitoli neurofibrillari piuttosto che alle placche amiloidee<sup>65</sup>. La memantina potrebbe avere effetti sulla proteina tau<sup>66</sup> ed alcuni studi dimostrano che il farmaco inibisce la patologica fosforilazione della proteina tau<sup>67</sup>. Tuttavia è da dimostrare che questi effetti tau correlati di memantina siano associati agli effetti clinici favorevoli su agitazione e psicosi in pazienti con disturbi del comportamento.

Allo stato attuale, l'approccio non farmacologico dovrebbe essere la prima scelta nel trattamento dei BPSD e il trattamento con antipsicotici, tradizionali o atipici, andrebbe riservato solo ai pazienti con demenza e disturbi comportamentali che non hanno risposto ad interventi non farmacologici (counseling, modifiche ambientali, ecc.). I sintomi maggiormente responsivi agli interventi non farmacologici sembrano essere l'apatia, la depressione, il vagabondaggio,

l'irrequietezza motoria, le domande e i gesti ripetitivi. Il presupposto teorico del trattamento non farmacologico dei BPSD sta nel fatto che i BPSD riflettono le modificazioni negative (prodotte dalla degenerazione cerebrale), dell'interazione del paziente con le persone e gli oggetti del suo ambiente<sup>68</sup>. Vari interventi psicoterapeutici, organizzati in diverse modalità (gruppi di sostegno, gruppi di auto-aiuto, ecc.), possono aiutare il caregiver a "cogliere" i particolari aspetti disadattivi del paziente, costruendo una corretta relazione che tenga conto delle sue modificazioni nell'interagire con l'ambiente circostante. Utile in quest'ottica sembrerebbe l'associazione tra interventi di tipo farmacologico e psicosociale. Il primo intervento agendo sulla struttura cerebrale, modifica la relazione del paziente con l'ambiente, il II, agendo sull'ambiente, determina modificazioni nella struttura per effetto della neuroplasticità cerebrale<sup>69</sup>. I risultati ottenuti sembrano essere incoraggianti nel senso di un rallentamento della perdita delle abilità cognitive<sup>70 71</sup>. Un lavoro di Avila et al. ha evidenziato una riduzione dei sintomi comportamentali e un miglioramento nelle ADL nel gruppo di pazienti "riabilitato" da personale addestrato in apposito setting, ma non nel gruppo trattato a domicilio dai caregivers<sup>72</sup>. Va comunque sottolineata l'esigenza di maggiori studi sia per quanto riguarda l'efficacia in generale delle tecniche di riabilitazione cognitiva nel paziente demente, sia per quanto riguarda il loro utilizzo nel trattamento dei BPSD<sup>73 74</sup>.

Per i BPSD moderati o severi, con impatto sulla qualità di vita e stato funzionale del paziente e caregiver, il trattamento farmacologico rimane tuttavia indicato, preferibilmente in associazione con interventi non farmacologici. Prima di ogni intervento vanno escluse eventuali cause scatenanti potenzialmente reversibili (farmaci, patologie acute, elementi ambientali) e la possibilità di una diagnosi di demenza a corpi di Lewy. Vale inoltre il principio che negli anziani le dosi dei farmaci devono essere generalmente più basse che nei giovani-adulti e che gli anziani, essendo un gruppo eterogeneo, richiedono un trattamento farmacologico individualizzato.

## Tollerabilità e sicurezza

Gli AchEI sono associati ad una serie di effetti collaterali derivanti dalla stimolazione colinergica sia a livello periferico, sia a livello di diverse aree del cervello. Tutti, proprio perchè

aumentano i livelli di Ach nel cervello, possono provocare eventi avversi acuti, mediati a livello centrale, di tipo gastro-intestinale (nausea, vomito, inappetenza, diarrea), in particolare nell'incremento troppo aggressivo, senza l'opportuna gradualità, dei dosaggi. Questo perchè un rapido aumento dei livelli di Ach nel cervello, produce un aumentato rilascio di dopamina (DA) a livello del centro del vomito (area postrema). La rivastigmina con la sua doppia azione (AchE/BuChE), piuttosto dei più selettivi donepezil e galantamina, sarebbe più spesso associata ai disturbi gastro-intestinali<sup>75</sup>. In ogni caso gli antiemetici centrali alleviano questi sintomi da iperstimolazione colinergica<sup>76</sup> ed è spesso sufficiente incrementare i dosaggi degli AchEI gradualmente, osservando opportuni periodi di intervallo minimo. Anche l'assunzione durante un pasto completo riduce ulteriormente gli effetti collaterali gastrointestinali. Durante la terapia di mantenimento, la selettività per le colinesterasi cerebrali rispetto a quelle periferiche, riduce il rischio di eventi avversi a livello cardiaco (aritmie, sincopi), della muscolatura scheletrica (stanchezza, crampi muscolari) e l'incontinenza urinaria; la specificità cerebro-regionale dell'isoforma G1 dell'AChE riduce la possibilità di sintomi extrapiramidali (per stimolazione colinergica a livello del nucleo caudato), di effetti cardiocitossici (per stimolazione colinergica nel centro cardiorespiratorio midollare), di disturbi del sonno (per stimolazione colinergica a livello del nucleo peduncolopontino)<sup>16</sup>. Considerando che i pazienti affetti da demenza spesso presentano polipatologia, queste differenze farmacologiche hanno ricadute nella pratica clinica: il donepezil, che sembra aver maggiori effetti collaterali di tipo cardiologico (bradicardia, allungamento del tratto QT), dovrebbe essere usato con più cautela nei soggetti con aritmia o malattia del nodo del seno, mentre la rivastigmina, con i suoi effetti collaterali principalmente sull'apparato gastrointestinale, andrebbe evitata nei pazienti con ulcera in fase attiva o sanguinamenti del tratto gastrointestinale. Inoltre la polipatologia si accompagna ad un maggior numero di farmaci assunti, a tale riguardo va ricordato che donepezil e galantamina interagiscono significativamente con altri farmaci metabolizzati a livello del sistema citocromiale epatico, mentre la rivastigmina ha un basso potenziale d'interazione con altri farmaci e sotto questo punto di vista offrirebbe una notevole sicurezza<sup>75</sup>. Molti studi hanno evidenziato per

rivastigmina un basso potenziale di disturbi del sonno<sup>76-77</sup>, comunque minori rispetto ai soggetti trattati con donepezil<sup>78</sup> probabilmente per la differente selettività cerebro-regionale delle due molecole. Numerosi altri studi osservazionali suggerirebbero di utilizzare con cautela il donepezil nei dementi caratterizzati da insonnia<sup>79</sup>. Una revisione del 2004 in realtà non conferma questo dato<sup>80</sup> e comunque l'insonnia non rappresenta un motivo valido per interrompere il trattamento. Si può provare a cambiare l'orario di somministrazione del farmaco (alla mattina, piuttosto che alla sera) e apportare alcune semplici modificazioni ambientali (dall'illuminazione, all'abbattimento dei rumori domestici nelle ore di sonno, oppure al cambio di stanza). Ancora riguardo alla rivastigmina, per la sua specificità cerebrale, appaiono bassi gli effetti colinergici periferici quali la bradicardia<sup>81</sup> e la selettività per G1, probabilmente per la scarsa azione sia sui nuclei del tronco cerebrale sia sulle sinapsi neuromuscolari scheletriche, giustifica la bassa incidenza di effetti extrapiramidali. Questo aspetto viene supportato da studi sulla demenza con corpi di Lewy (DLB) ove si è visto che gli AchEI tipo donepezil sono efficaci sia sui disturbi cognitivi, sia sui fenomeni allucinatori, ma possono peggiorare i sintomi di tipo parkinsoniano<sup>82</sup>. Uno studio su pazienti DLB, con elevata presenza di sintomi parkinsoniani, trattati con rivastigmina, ha invece dimostrato una bassa incidenza di effetti collaterali extrapiramidali pur confermando un miglioramento sia dello stato cognitivo, sia dei disturbi comportamentali<sup>83</sup>.

Un'ampia metanalisi di 16 trials randomizzati-controllati ha documentato la tollerabilità degli AchEI<sup>50</sup> pur con un tasso di abbandono per eventi avversi più elevato nei gruppi trattati con AchEI rispetto a quelli trattati con placebo. L'eccesso di abbandono è risultato inferiore per i pazienti trattati con donepezil rispetto a quelli trattati con galantamina o rivastigmina (3% *vs.* 14% *vs.* 9%). Gli studi di confronto tra donepezil e galantamina o rivastigmina hanno mostrato una migliore tollerabilità di donepezil<sup>21 84-87</sup>; tuttavia, in questi studi comparativi in aperto non sono stati eseguiti aggiustamenti dei dosaggi tali da minimizzare gli eventi avversi.

In sintesi gli AchEI hanno un buon profilo di tollerabilità e sicurezza senza sostanziali sicure differenze, risposta spesso soggettiva ed efficacia sovrapponibile. Nella pratica clinica uno dei loro limiti, dovuto agli effetti collaterali che

possono dare, è rappresentato dal fatto che solo il 9% dei pazienti in trattamento riesce ad assumere effettivamente la dose ottimale raccomandata<sup>88</sup>. Questa difficoltà può essere ovviata aumentando lentamente la posologia oppure associando degli antiemetici. Di recente la rivastigmina è stata proposta con formulazione transdermica (cerotto) in monosomministrazione, i dati di letteratura sono al momento scarsi, ma promettenti. Sia il dosaggio iniziale di 5 cm<sup>2</sup> (= a 4,6 mg/24 h e corrispondente a circa 3 mg x 2 in cp), sia quello, dopo quattro settimane, da 10 cm<sup>2</sup> (= 9,5 mg/24 h e corrispondente a circa 6 mg x 2 in cp), assicurerebbero un rilascio costante e continuo<sup>89</sup> che permetterebbe di raggiungere la dose ottimale raccomandata<sup>90</sup> evitando picchi di concentrazione ematica e assicurando una maggiore stabilità della concentrazione stessa. Sarebbero anche stati descritti vantaggi nella compliance dei caregivers, sia perchè in monosomministrazione, sia per la comodità della via di somministrazione stessa<sup>91</sup>. Non sono mancati i dubbi sul reale valore di questi farmaci. Nel 2004 è stato pubblicato nella rivista Lancet lo studio AD 2000<sup>86 87 92</sup>, finanziato dal servizio sanitario britannico che merita particolare attenzione sia per la lunga durata del follow-up (3 anni) sia perchè è uno studio randomizzato controllato (RCT) che ha considerato il rischio di istituzionalizzazione come outcome primario. Il gruppo studiato era di 565 pazienti affetti da MA di grado lieve-moderato, di cui 282 sono stati assegnati a trattamento con donepezil e 283 a placebo. Dai dati ottenuti, il trattamento con donepezil *vs.* placebo non dimostrava differenze significative per il rischio di istituzionalizzazione, progressione di disabilità e altri outcome (sintomi comportamentali, psicopatologia dei caregivers, costi assistenziali, tempo non retribuito impiegato dai caregivers per l'assistenza al malato, eventi avversi o decessi, dosi diverse di donepezil); in sostanza tale studio confermava che l'uso del donepezil produce un miglioramento nei punteggi nelle scale cognitive e funzionali, ma metteva in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e l'utilità, in termini di costo-efficacia, del farmaco. Il dibattito si è esteso all'intera classe degli AchEI, vista l'assenza di importanti, oltre che provate, differenze d'efficacia tra molecole diverse<sup>87</sup>. Numerose sono state le critiche alla metodologia con cui è stato disegnato e condotto lo studio AD 2000. In particolare l'assai ridotta numerosità di reclutamento rispetto a quanto programmato

(565 pazienti invece di 3000), pur permettendo di raggiungere la potenza necessaria per dimostrare o confutare le ipotesi legate agli outcome primari, ha portato ad avere stime con intervalli di confidenza relativamente ampi (compatibili con circa 30% di riduzione e 30% di aumento del rischio associato alla terapia con donepezil).

Due metanalisi, pubblicate nel 2003<sup>50</sup> e nel 2005<sup>92</sup>, hanno analizzato in maniera cumulativa i risultati di RCT di confronto tra i vari AchEI e placebo. Entrambe giungono a conclusioni simili: il trattamento con AchEI in pazienti con MA produce benefici statisticamente significativi sia utilizzando scale di valutazione cognitiva (per es. la ADAS-cog), sia utilizzando strumenti di valutazione globale (per es. la CIBIC plus). L'effetto terapeutico sul quadro clinico globale rispetto a placebo è del 9%, corrispondente ad un *Number Needed to Treat* (NNT) di 12. Ciò significa che per ottenere un miglioramento clinico globale di qualsiasi entità in un nuovo paziente è necessario trattare con AchEI 12 pazienti. L'analisi dei dati di sicurezza, cioè il *Number Needed to Harm* (NNH), porta a stime analoghe, per cui ogni 12 pazienti trattati si avrà un nuovo paziente con effetti avversi. Per quanto concerne la sicurezza degli AchEI considerati globalmente, la proporzione dei pazienti trattati che interrompe la terapia è maggiore che nel gruppo trattato con placebo<sup>50</sup>. L'equivalenza tra benefici e rischi in termini di NNT e NNH non può però prescindere dall'importanza di un eventuale guadagno in termini di rallentato deterioramento cognitivo e dal fatto che eventuali effetti avversi in grado di portare alla sospensione del trattamento sono comunque reversibili e non gravi. Kaduszkiewicz ha accuratamente valutato la qualità metodologica dei singoli RCT mettendo in evidenza problemi sostanziali riguardo il disegno degli studi e l'analisi dei dati con la possibile presenza di bias in grado di enfatizzare i benefici associati all'uso di AchEI. L'ovvia conclusione del lavoro è che carenze metodologiche e modesti vantaggi clinici rendono "le basi scientifiche per raccomandare gli AchEI nel trattamento della MA discutibili"<sup>92</sup>. D'altronde anche organismi prestigiosi, quali il *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) del Regno Unito, hanno assunto posizioni non sempre lineari: il NICE dopo aver dichiarato, nel 2001, che donepezil, galantamina e rivastigmina, in determinate condizioni dovrebbero essere messi a disposizione all'interno del Servizio Sanitario Nazionale per la gestione di pazienti con MA da lieve a mo-

derata<sup>93</sup>, in una successiva dichiarazione provvisoria<sup>94</sup> avvertiva che il rapporto costo-efficacia appariva sfavorevole e che la copertura pubblica di questa spesa non costituiva onere appropriato per il servizio sanitario, infine nel 2006<sup>95</sup> presentava una guida sull'impiego del donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina, in cui raccomandava le prime tre molecole solo per le forme moderatamente gravi di MA e affermava che la memantina non è raccomandata nei pazienti con forma da moderatamente grave a grave; queste indicazioni del NICE contrastano con quelle dei farmaci anti-Alzheimer approvate in Gran Bretagna che dispongono l'uso di donepezil, rivastigmina, galantamina per la forma lieve e moderatamente grave, mentre la memantina per la forma moderatamente grave e grave.

Altro dato apparentemente poco confortante, sta nel fatto che i pazienti con MA rispondenti alla terapia con AchEI, intesi come soggetti che mostrano un qualsiasi miglioramento accertabile mediante una scala clinica globale, è circa del 10%<sup>50</sup> e non è possibile individuare anticipatamente i responders. Una possibile strategia prescrittiva, adottata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e da altre istituzioni estere quali il NICE<sup>95</sup>, è quella di considerare candidabili a continuare la terapia con AchEI solo i pazienti che dopo tre mesi di trattamento migliorano o almeno non peggiorano il punteggio MMSE (*Mini-mental state examination*) rispetto al baseline. Infatti i risultati dello studio osservazionale Cronos hanno evidenziato che la presenza di una risposta al trattamento dopo tre mesi aumenta significativamente la probabilità di mantenere un miglioramento cognitivo anche nove mesi dopo l'inizio della terapia<sup>96</sup> (anche se una valutazione basata solo sul punteggio di MMSE e su di una valutazione clinica informale e soggettiva, non appare una metodologia rigorosa per decidere se continuare o meno).

Un po' tutti gli studi, seguendo le regole della *Food and Drug Administration* che richiedono una dimostrazione di differenza significativa verso placebo, hanno considerato come outcome primari varie scale cliniche, ma non è chiaro se ad un miglioramento di questi outcome "surrogati" corrisponda un beneficio su misure di esito quali un ritardo di istituzionalizzazione, miglioramento della *quality of life* (QoL) del paziente e del caregiver, risparmio di risorse funzionali.

Pertanto non pochi motivi indurrebbero a smorzare gli entusiasmi. Tuttavia, come visto sopra, altri studi, anche recenti, suggeriscono per gli

AchEI una capacità d'intervento sui processi patogenetici della malattia e non solo un loro ruolo sui sintomi <sup>96</sup>.

#### LA MEMANTINA

Accanto all'ipotesi colinergica della MA è stata successivamente formulata l'ipotesi glutammatergica che vede nell'eccessivo rilascio di aminoacidi eccitatori un possibile meccanismo di neurotossicità. Il principale neurotrasmettitore eccitatorio del Sistema Nervoso Centrale (SNC) è risultato essere il glutammato, responsabile di più del 70% delle risposte eccitatorie a livello del SNC. Si ipotizza che un'eccessiva stimolazione dei recettori per il glutammato possa contribuire o alla perdita di neuroni nel sistema nervoso centrale con conseguente formazione di placche amiloidee <sup>97</sup>, o determinare un danno di tipo eccitotossico a carico dei neuroni resi più vulnerabili dopo l'esposizione all'amiloide <sup>98</sup>. È stato pertanto proposto l'uso terapeutico di molecole in grado di bloccare l'iperattività glutammatergica ed il conseguente incremento di calcio all'interno della cellula nervosa, causa del danno funzionale e strutturale <sup>99</sup>. Da questi presupposti, si è giunti alla sintesi della memantina che è un antagonista non competitivo, voltaggio dipendente del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato: uno dei recettori del glutammato) con rapida cinetica on-off <sup>100</sup>. Uno studio del 2007, che ha valutato i risultati della somministrazione di memantina in monoterapia, ha dato risultati contraddittori <sup>101</sup>. Wilkinson invece analizzando i dati di 6 trial randomizzati in doppio cieco placebo-controllati della durata di sei mesi, evidenzia che per stadi di MA moderata-severa, il trattamento con sola memantina o associata ad AchEI, riduce il peggioramento cognitivo e funzionale rispetto ai soggetti trattati con placebo <sup>102</sup>. Una metanalisi di Winblad che ha analizzato 6 trials (1826 pazienti con MA moderata-severa) randomizzati in doppio cieco placebo-controllati di sei mesi ha confermato benefici statisticamente significativi in quattro principali *end-point*: cognitivo, funzionale, globale e comportamentale <sup>103</sup>. La memantina è stata registrata in Europa nel 2002 con indicazione specifica per la MA da moderatamente severa a severa e commercializzata la prima volta negli USA nel 2003. L'indicazione terapeutica è stata recentemente estesa in Europa alla MA di entità da moderata a severa. In Italia è entrata in commercio dall'ottobre 2004, con indicazione per il trattamento della demenza di Alzheimer di grado severo. Recentemente ne è

stato approvato l'ingresso in fascia A e viene erogata dal Servizio Sanitario Nazionale con piano terapeutico (come gli AchEI).

#### Dagli studi al mondo reale

Studi statunitensi dimostrano che negli ultimi 40 anni le uniche cause di morte aumentate sono quelle per broncopneumopatia cronico ostruttiva e quelle per Alzheimer. Soprattutto per quest'ultima negli ultimi 20 anni la mortalità è decuplicata, sia per l'aumento del numero di pazienti con Alzheimer correlato all'allungamento della durata di vita, sia per il maggior numero di diagnosi correlato alla diffusa sensibilizzazione nei confronti della malattia. Studi europei hanno confermato come la probabilità di essere istituzionalizzati sia più alta in tutte le età nei pazienti con demenza e come la mortalità, a tutte le età e indipendentemente dal sesso, sia due volte superiore a quella dei non dementi. Studi di popolazione sono stati confermati da studi di epidemiologia clinica che hanno specificamente indagato il ruolo della demenza e delle altre comorbilità nella genesi della disabilità dell'anziano e viene sempre più considerata l'idea che le malattie somatiche da sole non sono in grado di condizionare nell'anziano una riduzione della capacità di svolgere le comuni attività della vita quotidiana (ADL), mentre la compromissione cognitiva isolata si associa ad un rischio aumentato di disabilità e interagisce in modo positivo con le malattie somatiche nel ridurre le capacità funzionali dell'anziano <sup>104</sup>. Abbiamo precedentemente visto che gli interventi sulle demenze hanno soprattutto considerato lo stato cognitivo dei pazienti, evidenziando, nei responders, un miglioramento alle scale cognitive rispetto ai gruppi di controllo <sup>105</sup>. È stato anche sottolineato che questo miglioramento è modesto e quantitativamente inferiore alla progressione di malattia per cui in media anche il gruppo dei pazienti trattati dopo 6 mesi-un anno, mostra un peggioramento rispetto al baseline. Nella pratica clinica significa che ci saranno pazienti che non rispondono alla terapia e anche nei responders spesso l'efficacia percepita sarà minima. Questo però non deve farci dimenticare che i *clinical trials* hanno evidenziato che, se non avessimo trattato i nostri pazienti, la loro condizione sarebbe stata mediamente peggiore. Un punto critico sta nella difficoltà di correlare stato cognitivo e stato funzionale <sup>106</sup>: anche se

è indubbio che il decadimento cognitivo condizioni e sia alla base delle difficoltà funzionali del demente, la relazione tra i due aspetti è estremamente variabile. Sicuramente il progressivo declino cognitivo aumenta il numero delle capacità funzionali compromesse, ma è anche vero che singole specifiche limitazioni funzionali possono comparire nei vari pazienti a livelli diversi di compromissione cognitiva e quindi, per la mancata relazione diretta tra vantaggio cognitivo e prestazione funzionale, il vantaggio cognitivo documentato nei vari trials potrebbe essere irrilevante rispetto allo stato funzionale. Tuttavia nel 2002 è stato pubblicato su JAMA un lavoro<sup>107</sup> che ha documentato su una coorte di quasi 6000 soggetti affetti da demenza assistiti da Medicare, quale può essere il ruolo del decadimento cognitivo su un evento rilevante quale l'istituzionalizzazione, evidenziando come le caratteristiche di malattia e soprattutto il livello di gravità del disturbo cognitivo condizionino pesantemente il ricorso all'istituzionalizzazione. In particolare un basso punteggio al MMSE risultava fra le caratteristiche più fortemente associate e tale associazione era indipendente da tutte

le altre caratteristiche sia del paziente sia del caregiver. Rilevanti evidenze sono attualmente emerse anche sulla relazione tra miglioramento dello stato cognitivo e sopravvivenza. Un grande studio su pazienti con demenza istituzionalizzati in una rete di residenze sanitarie assistite degli USA, ha confrontato quelli trattati con donepezil con quelli, appaiati per età, sesso, gravità, non trattati. Si è visto che per i pazienti in trattamento il rischio di morte era ridotto di circa il 10% indipendentemente dalla gravità della demenza, dal livello di disabilità, da fattori sociodemografici, uso di farmaci psicotropi e da altre comorbidità. In definitiva secondo questo studio i pur modesti vantaggi cognitivi ottenuti con le attuali terapie farmacologiche potrebbero comportare significativi vantaggi di sopravvivenza<sup>108</sup>. Possiamo concludere affermando che nel mondo reale la demenza può condizionare negativamente ed in modo indipendente l'autonomia e la sopravvivenza dell'anziano. Le attuali strategie terapeutiche producono solo modesti effetti sullo stato cognitivo, i quali però sembrano avere significative ricadute su eventi clinicamente rilevanti quali sopravvivenza e disabilità severa<sup>109</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. Lancet 2005;366:2112-7.
- 2 Ustun TB. *The global burden of mental disorders*. Am J Public Health 1999;89:1315-8.
- 3 Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, De Long MR. *Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis*. Ann Neurol 1981;10:122-6.
- 4 Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. *Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia*. BMJ 1978;2;1457-9.
- 5 Katzman R. *Alzheimer's disease*. NJGM 1986;314;964-73.
- 6 Geula C, Mesulam MM. *Cholinergic systems and related neuropathological prediction pattern in Alzheimer's disease*. In: Bick KL, Katzman R, Terry RD (eds.) *Alzheimer's Disease*. New York: Raven Press 1994, pp. 263-291.
- 7 Cummings JL. *Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: Seeking the neurobiological basis*. Neurobiology of Aging 2000;21:845-61.
- 8 Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, et al. *A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease*. The Tacrine Collaborative Study Group. N Eng J Med 1992;327:1253-9.
- 9 Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI, et al. *A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease*. The Tacrine Study Group. JAMA 1994;13:985-91.
- 10 Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW, et al. *Hepatotoxic effect of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease*. JAMA 1994;271:992-8.
- 11 Rogers SL, Friedhoff LT. *The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Trial*. The Donepezil Study Group. Dementia 1996;6:293-303.
- 12 Wilkinson DG, Schwale S, Hammond G. *Reminyl (galantamine) produces significant improvements in symptoms in patients with advanced moderate Alzheimer's disease (Abstract P-228)*. Int Psychoger 2001;13(Suppl. 2):232.
- 13 Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. *A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease*. Int J Geriatr Psychopharmacol 1998;1:55-65.
- 14 Arendt T, Bruckner MK, Lange M, Bigl V. *Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development-A study of molecular forms*. Neurochemistry International 1992;21:381-96.
- 15 Enz A, Amstutz R, Boddeke H, Gmelin G, Malanowski J. *Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease*. Progr Brain Res 1993;98:431-8.

- <sup>16</sup> Weinstock M. *Selectivity of cholinesterase inhibition. Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease.* CNS drugs 1999;12:307-23.
- <sup>17</sup> Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. *The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:137-47.
- <sup>18</sup> Monteith DK, Emmerling ME, Garvin J, Theiss JC. *Cytotoxicity study of tacrine, structurally and pharmacologically related compounds using rat hepatocytes.* Drug Chem Tox 1996;19:71-84.
- <sup>19</sup> Kosasa T, Kuriya Y, Matsui K, Yamanishi Y. *Inhibitory effects of donepezil hydrochloride (E2020) on cholinesterase activity in brain and peripheral tissues of young and aged rats.* Eur J Pharmacol 1999;10:7-13.
- <sup>20</sup> Thomsen T, Kewitz H. *Selective inhibition of human acetylcholinesterase by galanthamine in vitro and in vivo.* Life Science 1990;46:1553-8.
- <sup>21</sup> Birks J. *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.* Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD005593.
- <sup>22</sup> Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, Båtsman S, Nasman B, Ekdahl A, Kilander L, et al.; and the Swedish Alzheimer Treatment Study Group. *Donepezil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting.* Dement Geriatr Cogn Disord 2007;23:150-60.
- <sup>23</sup> Farlow MR, Anand R, Messina J Jr, Hartman R, Veach J. *A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease.* Eur J Neurol 2000;44:236-41.
- <sup>24</sup> Giacobini E. *Farmacoterapia della malattia di Alzheimer.* In: Trabucchi M. *Le demenze* Torino: UTET 2005, p. 569.
- <sup>25</sup> Racchi M, Mazzucchelli M, Porrello E, Lanni C, Govoni S. *Acetylcholinesterase inhibitors: novel activities of old molecules.* Pharmacol Res 2004;50:441-51.
- <sup>26</sup> Jacobson SA, Sabbagh MN. *Donepezil: potential neuroprotective and disease-modifying effects.* Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;410:1363-9.
- <sup>27</sup> Munoz-Torrero D. *Acetylcholinesterase inhibitors as disease-modifying therapies for Alzheimer's disease.* Curr Med Chem 2008;15:24:2433-55.
- <sup>28</sup> Sugimoto H. *The new approach in development of anti-Alzheimer's disease drugs via the cholinergic hypothesis.* Chem Biol Interact 2008;175:204-8.
- <sup>29</sup> Nordberg A. *Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease.* Alzheimer Dis Assoc Disord 2006;20(Suppl. 1):S12-8.
- <sup>30</sup> Yogev-Falach M, Amit T, Bar-Am O, Weinstock M, Youdim MB. *Involvement of MAP kinase in the regulation of amyloid precursor protein processing by novel cholinesterase inhibitors derived from rasagiline.* FASE J 2002;1612:1674-6.
- <sup>31</sup> Youdim MB, Amit T, Bar-Am O, Weinstock M, Yogev-Falach M. *Amyloid processing and signal transduction properties of antiparkinson-antialzheimer neuroprotective drugs rasagiline and TV3326.* Ann N Y Acad Sci 2003;993:378-93.
- <sup>32</sup> Akaike A. *Preclinical evidence of neuroprotection by cholinesterase inhibitors.* Alzheimer Dis Assoc Disord 2006;20(Suppl. 1):S8-11.
- <sup>33</sup> Tokatori Y. *Mechanisms on neuroprotective effects of therapeutic acetylcholinesterase inhibitors used in treatment of Alzheimer's disease.* Yakugaku Zasshi 2006;126:607-16.
- <sup>34</sup> Mori E, Hashimoto M, Krishnan KR, Doraiswamy PM. *What constitutes clinical evidence for neuroprotection in Alzheimer disease: support for the cholinesterase inhibitors?* Alzheimer Dis Assoc Disord 2006;20(Suppl. 1):S19-26.
- <sup>35</sup> Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakano Y, Yasuda M, Mori E. *Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease?* Am J Psychiatry 2005;162:645-7.
- <sup>36</sup> Potkin SG, Anand R, Hartman R, Veach J, Grossberg G. *Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:713-20.
- <sup>37</sup> Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, et al.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. *Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden.* J Am Geriatr Soc 2003;51:737-44.
- <sup>38</sup> Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al. *A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild-moderate AD.* Neurology 2001;57:489-95.
- <sup>39</sup> Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo C, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting.* J Am Geriatr Soc 2001;1590-9.
- <sup>40</sup> Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, et al. *Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial.* Lancet 2002;359:1283-90.
- <sup>41</sup> Desai A, Grossberg GT. *Rivastigmine for Alzheimer's disease.* Expert Rev Neurother 2005;5:563-80.
- <sup>42</sup> Jost BC, Grossberg GT. *The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A natural history study.* J Am Geriatr Soc 1996;44:1078-81.
- <sup>43</sup> Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. *Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's Disease.* N Engl J Med 2006;12:1525-38.
- <sup>44</sup> Daiello LA. *Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update.* Med Health R I 2007;90:191-4.
- <sup>45</sup> Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar JL, Miller EA, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, et al.; for the Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness Alzheimer's Disease (CATIE-AD) investigators. *Cost-benefit analysis of second-generation antipsychotics and placebo in a randomized trial of the treatment of psychosis and aggression in Alzheimer's disease.* Arch Gen Psychiatry 2007;64:1259-68.
- <sup>46</sup> Gill SS, Rochon PA, Herrman N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. *Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study.* BMJ 2005;330:445.
- <sup>47</sup> Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. *Risk of death in elderly users of*

- conventional vs. antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335-41.
- <sup>48</sup> Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. *Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death*. *NEJM* 2009;360:225-35.
- <sup>49</sup> Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. *Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis*. *JAMA* 2003;289:210-6.
- <sup>50</sup> Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. *Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis*. *CMAJ* 2003;169:557-64.
- <sup>51</sup> Sink KM, Holden Kf, Yaffe K. *Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence*. *JAMA* 2005;293:596-608.
- <sup>52</sup> Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group. *A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease*. *Neurology* 2001;57:613-20.
- <sup>53</sup> Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Ames D, Subbiah P, et al.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. *Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease*. *Int Psychogeriatr* 2002;14:389-404.
- <sup>54</sup> Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al. *The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease*. *Neurology* 2004;63:214-9.
- <sup>55</sup> Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. *Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease*. *N Engl J Med* 2007;357:1441-3.
- <sup>56</sup> Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. *A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD*. *Neurology* 2000;54:2269-76.
- <sup>57</sup> Cummings JL, Schneider L, Teriot PN, Kershaw PR, Yuan W. *Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease*. *Am J Psychiatry* 2004;161:532-8.
- <sup>58</sup> Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. *Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period*. *Curr Med Res Opin* 2005;218:1317-27.
- <sup>59</sup> Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. *Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease*. *Behav Neurol* 1999;11:211-6.
- <sup>60</sup> Rosler M. *The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioral symptoms of dementia*. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;127:20-36.
- <sup>61</sup> Etemad B. *Behavioral and cognitive benefits of rivastigmine in nursing home patients with Alzheimer's disease and related dementias: a 26-week follow-up*. *Int Psychogeriatr* 2001;13 (Suppl. 2):246.
- <sup>62</sup> Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D. *Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study*. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:137-48.
- <sup>63</sup> Gauthier S, Loft H, Cummings J. *Improvement in behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantina: a pooled data analysis*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:537-45.
- <sup>64</sup> Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. *Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies*. *J Clin Psychiatry* 2008;69:339-40.
- <sup>65</sup> Tekin S, Mega DM, Masterman DN, Chow T, Garakian J, Vinters HV, Cummings JL. *Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease*. *Ann Neurol* 2001;49:355-61.
- <sup>66</sup> Amadoro G, Ciotti MT, Cestari V, Calissano P, Canu N. *NMDA receptor mediates tau-induced neurotoxicity by calpain and ERK/MAPK activation*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2892-7.
- <sup>67</sup> Chohan MO, Khatoon S, Iqbal IG, Iqbal K. *Involvement of I2PP2A in the abnormal hyperphosphorylation of tau and its reversal by memantine*. *FEBS Lett* 2006;580:3973-9.
- <sup>68</sup> Ceccarelli M. *Neurobiologia multidimensionale e complessità del comportamento umano*. In: Blundo C (ed.). *Neuropsichiatria. I disturbi del comportamento tra neurologia e psichiatria*. Milano: Masson 2004.
- <sup>69</sup> Dunkin JJ, anderson-Hanley C. *Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention*. *Neurology* 1998;51:53-60.
- <sup>70</sup> Orsnesnik M. *The influence of cognitive rehabilitation on cognitive competence in patients with Alzheimer's disease*. *Psychiatr Danub* 2008;202:174-8.
- <sup>71</sup> Abrisqueta-Gomez J, Canali F, Vieira VLD, Aguiar ACP, Ponce CSC, Brucki SM, et al. *A longitudinal study of a neuropsychological rehabilitation program in Alzheimer's disease*. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:778-83.
- <sup>72</sup> Avila R, Carvalho IA, Bottino CM, Miotto EC. *Neuropsychological rehabilitation in mild and moderate Alzheimer's disease patients*. *Behav Neurol* 2007;184:225-33.
- <sup>73</sup> Acevedo A, Loewenstein DA. *Non pharmacological cognitive interventions in aging and dementia*. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20:239-49.
- <sup>74</sup> Papp Kv, Walsh SJ, Snyder PJ. *Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly: a review of current literature and future directions*. *Alzheimers Dement* 2009;51:50-60.
- <sup>75</sup> Inglis F. *The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia*. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;(127):45-63.
- <sup>76</sup> Jhee SS, Shiovitz, Hartman RD, Messina J, Anand R, Sramek J, et al. *Centrally acting antiemetics mitigate nausea and vomiting in patients with Alzheimer's disease who receive rivastigmine*. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:122-3.
- <sup>77</sup> Reading P, Luce A, McKeith I. *Rivastigmine in the treatment of Parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from open trial*. *Movement disorders* 2001;16:1171-4.
- <sup>78</sup> Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. *A multinational, randomized, 12-week, comparative study of donepezil and*

- rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.* Int J Clin Pract 2002;56:441-6.
- <sup>79</sup> Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA. *Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England.* J Psychopharmacol 2000;14:406-8.
- <sup>80</sup> Loy C, Schneider L. *Galantamine for Alzheimer's disease.* Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD001747.
- <sup>81</sup> Morganroth J, Graham S, Hartman R, Anand R. *Electrocardiographic effects of rivastigmine.* J Clin Pharmacol 2002;42:558-68.
- <sup>82</sup> Shea C, MacKnight C, Rockwood K. *Donepezil for treatment of dementia with of Lewy bodies: a case series of nine patients.* Int Psychogeriatr 1998;10(Suppl. 3):229-38.
- <sup>83</sup> McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. *Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized double-blind, placebo-controlled international study.* Lancet 2000;356:2031-6.
- <sup>84</sup> Wilcock GK, Howe I, Coles H, eld S, Truyen L, Zhu Y, et al. *A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease.* Drugs Aging 2003;20:777-89.
- <sup>85</sup> Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, et al. *A multinational, randomized, 12-week, study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.* Int J Geriatr Psychiatry 2004;19:58-67.
- <sup>86</sup> Schneider L. *AD 2000: donepezil in Alzheimer's disease.* Lancet 2004;364:2100-01.
- <sup>87</sup> Akintade L, Zaiac M, Ieni JR, McRae T. *AD2000: design and conclusion.* Lancet 2004;364:1214.
- <sup>88</sup> Rascetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Martini N, Caffari B, Vanacore N. *A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease.* Eur J Clin Pharmacol 2005;61:361-8.
- <sup>89</sup> Mercier F, Lefèvre G, Huang HL, Schmidli H, Amzal B, Appel-Dingemans S. *Rivastigmine exposure provide by a transdermal patch versus capsules.* Curr Med Res Opin 2007;23:3199-204.
- <sup>90</sup> Sadowsky C. *Achieving optimal therapeutic doses-rivastigmine (EXELON) patch and capsule.* 132 nd Annual Meeting ANA. 2007; October 7-11, Washington. Abstract T-23.
- <sup>91</sup> Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R, et al. *Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease.* Int J Geriatr Psychiatry 2007;22:485-91.
- <sup>92</sup> Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornhold HP, Van den Bussche H. *Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials.* BMJ. 2005;331:321-7.
- <sup>93</sup> National Institute of Health and Clinical Excellence. *Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease (on line).* Available from URL: [http://www.nice.org.uk/pdf/Alzheimer\\_full\\_guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/Alzheimer_full_guidance.pdf) (Accessed 2001 Jan 23).
- <sup>94</sup> National Institute of Health and Clinical Excellence. *Appraisal consultation document: Alzheimer's disease-donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review) (on line).* Available from URL: <http://www.nice.org.uk/page>. (Accessed 2005 Mar 14) 138. Ready RE, Ott BR. *Quality of life measures for dementia.* Health Qual Life Outcomes 2003;1:11.
- <sup>95</sup> National Institute of Health and Clinical Excellence. *Donepezil, rivastigmine, galantamine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (on line).* [www.nice.org.uk/pdf/Alzheimer\\_full\\_guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/Alzheimer_full_guidance.pdf) novembre 2006 (accesso verificato il 25 agosto 2007).
- <sup>96</sup> Cattabeni. *C'è del nuovo negli inibitori delle colinesterasi?* G Gerontol 2007;LV-5:277-8.
- <sup>97</sup> Beal MF. *Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases.* FASEB J 1992; 6:3338-44.
- <sup>98</sup> Gray CW, Patel AJ. *Neurodegeneration mediated by glutamate and Beta-amyloid peptide: a comparison and possible interaction.* Brain Res 1995;691:196-79.
- <sup>99</sup> Senin U. *Invecchiamento cerebrale, demenza e calcio-antagonisti.* Milano: INTRAMED 1994.
- <sup>100</sup> Danysz W, Parson CG. *The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatic and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence.* Int J Geriatr Psychiatry 2003;18(Suppl. 1):23-32.
- <sup>101</sup> Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E; for the Memantine MEM-MD-01 Study Group. *A 24-week randomized, controlled trial of Memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease.* Alzheimer Dis Assoc Disord 2007;21:136-43.
- <sup>102</sup> Wilkinson DG, Andersen HF. *Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease.* Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24:138-45.
- <sup>103</sup> Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. *Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials.* Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24:20-7.
- <sup>104</sup> Aguero-Torres H, Thomas VS, Winblad B, Frastiglioni L. *The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly.* J Clin Epidemiol 2002;55:1007-12.
- <sup>105</sup> Caltagirone C, Bianchetti A, Di Luca M, Meocci P, Padovani A, Pirfo E, et al.; Italian Association of Psychogeriatrics. *Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease from the Italian Association of Psychogeriatrics.* Drugs and Aging 2005;22(Suppl. 1):1-26.
- <sup>106</sup> Cester A, Formilan M, Busonera F, Albanese P, Tessari A, Boscolo P, et al. *Gli aspetti funzionali si possono misurare?* G Gerontol 2007;LV-5:360.
- <sup>107</sup> Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. *Patient and caregiver characteristics and nursing home placement patients with dementia.* JAMA 2002;287:2090-7.
- <sup>108</sup> Gasper MC, Ott BR, Lapane KL. *Is donepezil therapy associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia ?* Am J Geriatr Pharmacother 2005;3:1-7.
- <sup>109</sup> Senin U. *Il trattamento della demenza nelle varie fasi della malattia: tra medicina basata sull'evidenza e medicina del mondo reale.* In: Caltagirone C, Scapicchio PL, Senin U, Trabucchi M. *La complessità nel paziente affetto da malattia di Alzheimer.* Quaderni AIP (Associazione Italiana Psicogeriatrics) 2006, pp. 29-33.