



Giovedì 29 novembre

CI SONO NOVITA' NELL'ALZHEIMER?

Prescrizione clinica e risposta ai trattamenti: i risultati di uno studio con il metodo Delphi

Angelo Bianchetti

Gruppo di Ricerca Geriatrica
Dipartimento Medicina e Riabilitazione
Istituto Clinico "S. Anna", Brescia

- Health providers face the problem of trying to make decisions in situations where there is insufficient information and also where there is an overload of (often contradictory) information.
- Statistical methods such as meta-analysis have been developed to summarise and to resolve inconsistencies in study findings--where information is available in an appropriate form.

Jones J, Hunter D
*Qualitative Research: Consensus methods for medical
and health services research*
BMJ 1995;311:376-380

- **Consensus methods** provide another means of synthesizing information, but are liable to use a wider range of information than is common in statistical methods, and where published information is inadequate or non-existent these methods provide a means of harnessing the insights of appropriate experts to enable decisions to be made.
- The aim of consensus methods is **to determine the extent to which experts or lay people agree about a given issue.**

Jones J, Hunter D
*Qualitative Research: Consensus methods for medical
and health services research*
BMJ 1995;311:376-380

Consensus methods

- Expert panel (nominal group technique)
- Consensus development conference
- Delphi method
- RAND

Features of consensus methods

Anonymity	To avoid dominance; achieved by use of a questionnaire in Delphi and private ranking in nominal group
Iteration	Processes occur in "rounds", allowing individuals to change their opinions
Controlled feedback	Showing the distribution of the group's response (indicating to each individual their own previous response in Delphi)
Statistical group	Expressing judgment using response summary measures of the full group response, giving more information than just a consensus statement

Pill J. *The Delphi method: substance, context, a critique and an annotated bibliography.*

Socio-Economic Planning Science 1971;5:57-71.

Rowe G, Wright G, Bolger F. *Delphi: a re-evaluation of research and theory.*

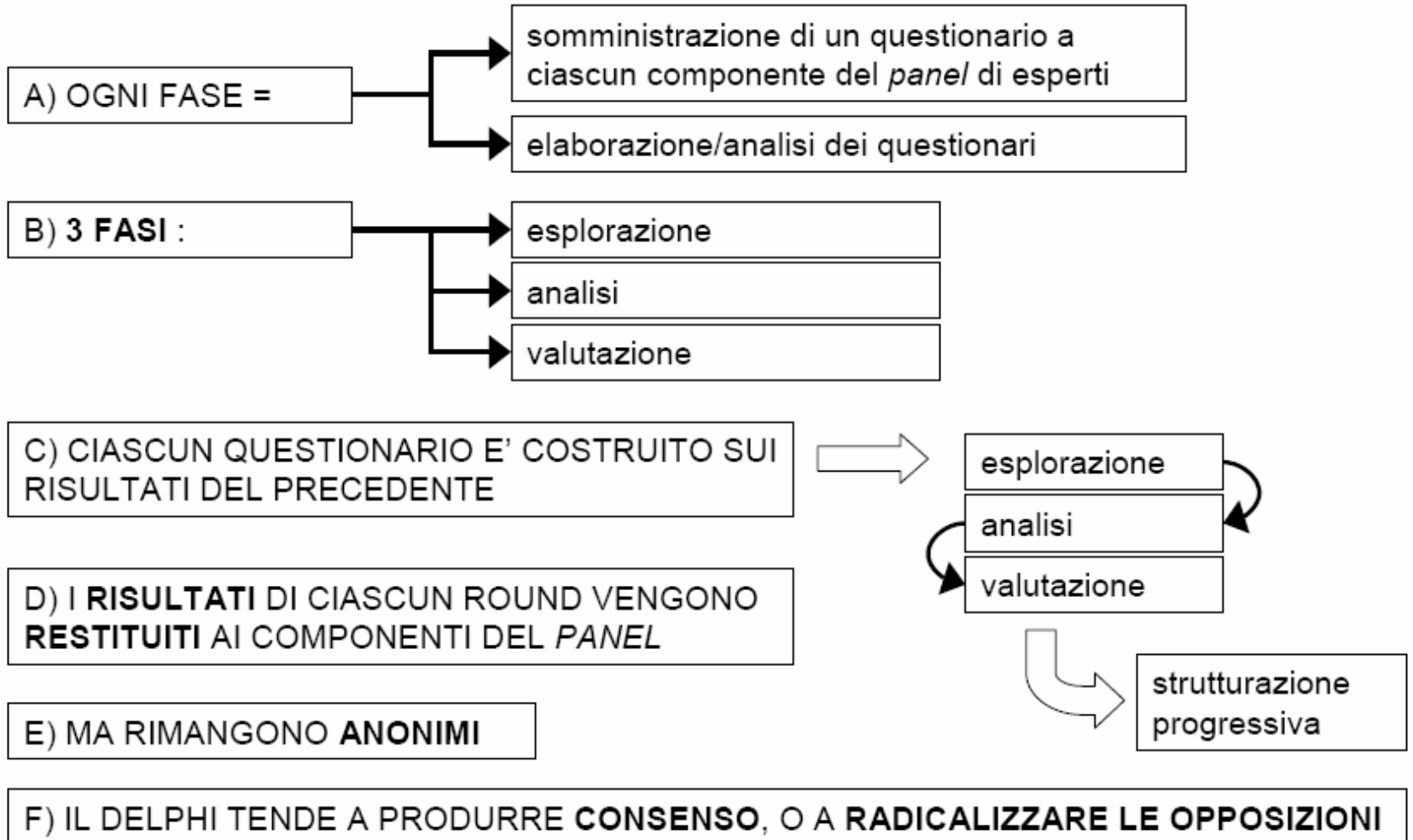
Technological Forecasting and Social Change 1991;39:235-51.

Il **DELPHI** è una tecnica di ricerca che permette di strutturare la comunicazione di un gruppo di testimoni privilegiati (o “esperti”) allo scopo di coagulare giudizi soggettivi riguardanti stime sulla realtà, previsioni di eventi, formulazione di ipotesi

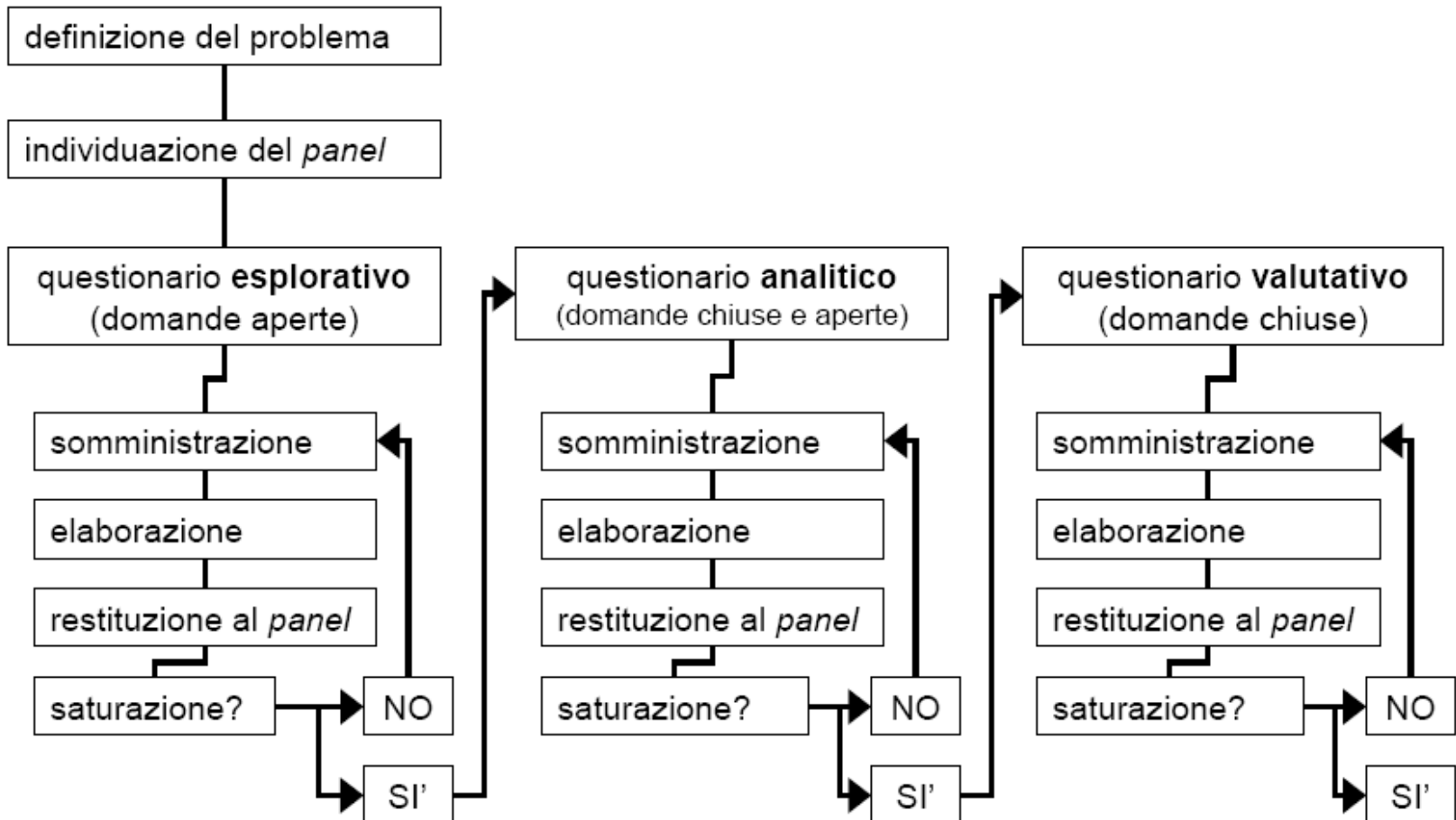


Il “metodo Delphi” si rifà al mito dell’Oracolo di Delphi ed alla sua capacità di interpretare e predire il futuro.

IN CHE COSA CONSISTE IL DELPHI



IL MODELLO OPERATIVO DEL DELPHI



- The Delphi technique has been used widely in health research within the fields of
 - **technology assessment** (*appropriateness of medication use or medical procedures*)
 - **education and training** (*factors influencing education and training*)
 - **priorities and information** (*health services research, health priorities*)
 - **developing nursing and clinical practice** (*prevention, treatment, rehabilitation*).

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. 1991;151(9):1825-32.

- Increasing attention is being paid to inappropriate medication use in nursing homes. However, criteria defining the appropriate or inappropriate use of medication in this setting are not readily available and are not uniform.
- We used a two-round survey, based on Delphi methods, with 13 nationally recognized experts to reach consensus on explicit criteria defining the inappropriate use of medications in a nursing home population.
- These criteria may be useful for quality assurance review, health services research, and clinical practice guidelines. The method used to establish these criteria can be used to update and expand the guidelines in the future.

Lieff S, Clarke D.

Canadian geriatric psychiatrists: why do they do it? A Delphi study.

Can J Psychiatry 2002;47:250-6.

- **OBJECTIVE:** To generate hypotheses regarding influential factors that have contributed to the practice of geriatric psychiatry by geriatric psychiatrists.
- **METHOD:** Using the Delphi technique, designed to generate ideas and consensus, a sample of members of the Canadian Academy of Geriatric Psychiatry (CAGP) was asked to provide ideas on what factors were influential in their decision to devote a significant part of their practice to geriatric patients. These items were then synthesized into a questionnaire and rated for their degree of influence by the same group of psychiatrists.

Delphi type methodology to develop consensus on the future design of EMS systems in the United Kingdom

T B Hassan, D B Barnett

Emerg Med J 2002;19:155-159

Objective: To develop consensus opinion on future design characteristics of Emergency Medical Services (EMS) systems in the UK with particular regard to advanced life support skills (ALS).

Design: A Delphi questionnaire design with two rounds to gain a consensus of opinion. Investigation of four aspects of EMS design is reported—type of response to a priority based dispatch category, transportation options, enhancement of paramedic skills, and structure of a first responder system.

Subjects: Chief executives, directors of operations, and medical directors of Ambulance Trusts in the United Kingdom.

Outcome measures: Likert scales (0-9) to score opinion on a series of statements with achievement of inter-round consistency. A median score of 0-4 was classified as disagreement and 6-9 as agreement.

Results: A 65% response to the first questionnaire and with iteration, 52% response to the second questionnaire was attained. A tiered response (paramedics, technicians, and basic life support first responders) with technicians responding to selected category A and B calls and all category C calls (median score (MS) 7.5, interquartile range (IQR) 4), was recommended. Inter-unit handover of selected calls to maintain paramedic availability (MS 7.5, IQR 3.75) and enhancement of paramedic skills (MS 7.0, IQR 4.0) was also proposed. Finally, the development of a first responder system fully integrated into the EMS (MS 8.0, IQR 2.75) involving other agencies including the police force, fire service, and trained members of the local community was agreed.

Conclusions: Senior expert staff from Ambulance Trusts in the UK achieved consensus on certain design characteristics of EMS systems. These are significantly different from the present EMS model.

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:
Dr T B Hassan, Accident
and Emergency
Department, Leeds General
Infirmary, Great George
Street, Leeds LS1 3EX, UK;
Taj.Hassan@leedsth.nhs.uk

Accepted for publication
6 November 2001

Young LJ, George J.

Do guidelines improve the process and outcomes of care in delirium?

Age Ageing. 2003;32:525-8.

- **OBJECTIVE:** To develop consensus guidelines for management of delirium and to assess their effectiveness in improving the outcomes and process of care in delirium.
- **METHOD:** Guidelines for delirium were developed following a literature search and a formal multi-disciplinary consensus process using a two-stage Delphi technique.

Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study

Cleusa P Ferri, Martin Prince, Carol Brayne, Henry Brodaty, Laura Fratiglioni, Mary Ganguli, Kathleen Hall, Kazuo Hasegawa, Hugh Hendrie, Yueqin Huang, Anthony Jorm, Colin Mathers, Paulo R Menezes, Elizabeth Rimmer, Marcia Scazufca, for Alzheimer's Disease International

Summary

Background 100 years after the first description, Alzheimer's disease is one of the most disabling and burdensome health conditions worldwide. We used the Delphi consensus method to determine dementia prevalence for each world region.

Methods 12 international experts were provided with a systematic review of published studies on dementia and were asked to provide prevalence estimates for every WHO world region, for men and women combined, in 5-year age bands from 60 to 84 years, and for those aged 85 years and older. UN population estimates and projections were used to estimate numbers of people with dementia in 2001, 2020, and 2040. We estimated incidence rates from prevalence, remission, and mortality.

Findings Evidence from well-planned, representative epidemiological surveys is scarce in many regions. We estimate that 24·3 million people have dementia today, with 4·6 million new cases of dementia every year (one new case every 7 seconds). The number of people affected will double every 20 years to 81·1 million by 2040. Most people with dementia live in developing countries (60% in 2001, rising to 71% by 2040). Rates of increase are not uniform; numbers in developed countries are forecast to increase by 100% between 2001 and 2040, but by more than 300% in India, China, and their south Asian and western Pacific neighbours.

Interpretation We believe that the detailed estimates in this paper constitute the best currently available basis for policymaking, planning, and allocation of health and welfare resources.

Il progetto IDEA

Innovation through Delphi for the Evaluation of Alzheimer disease

- la definizione del problema
- la scelta del panel ed il questionario
- la metodologia di analisi (modalità di correzione, definizione del livello di consenso)
- descrizione dei risultati per singola domanda e confronto con la letteratura

Le questioni

Aspetti critici delle patologie che inducono alterazioni cognitive nella persona anziana.

Il contributo della cultura geriatrica.

I predittori dell'evoluzione della malattia di Alzheimer

L'utilità di diversi elementi per la definizione della velocità di progressione della malattia

I predittori della risposta alla terapia farmacologica con AchEI

Identificazione dei responders alla terapia

I tempi dell'evoluzione della malattia di Alzheimer

L'utilità di diversi elementi per la definizione della velocità di progressione della malattia

- L'apo E
- La valutazione neuropsicologica
- Il neuroimaging
- Fattori clinici nelle fasi iniziali
- Fattori clinici lungo il decorso
- I BPSD

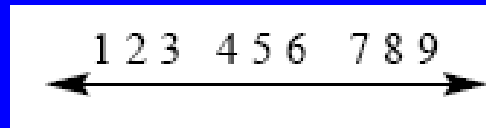
I predittori della risposta alla terapia farmacologica con AchEI

Identificazione dei responders alla terapia

- Gli outcome del trattamento con ache-i
- I fattori clinici che modulano la risposta clinica al trattamento
- La proporzione dei responders
- I fattori clinici che influiscono sul tasso di responders
- Le variabili cliniche utili nel predire la risposta clinica al trattamento
- I fattori biologici predittori della risposta clinica

Primo round

Ad ogni risposta ti chiediamo di formulare il tuo livello di accordo utilizzando una scala numerica che va da 1 (per nulla d'accordo) a 9 (assolutamente d'accordo), come indicato di seguito:



9= assolutamente d'accordo

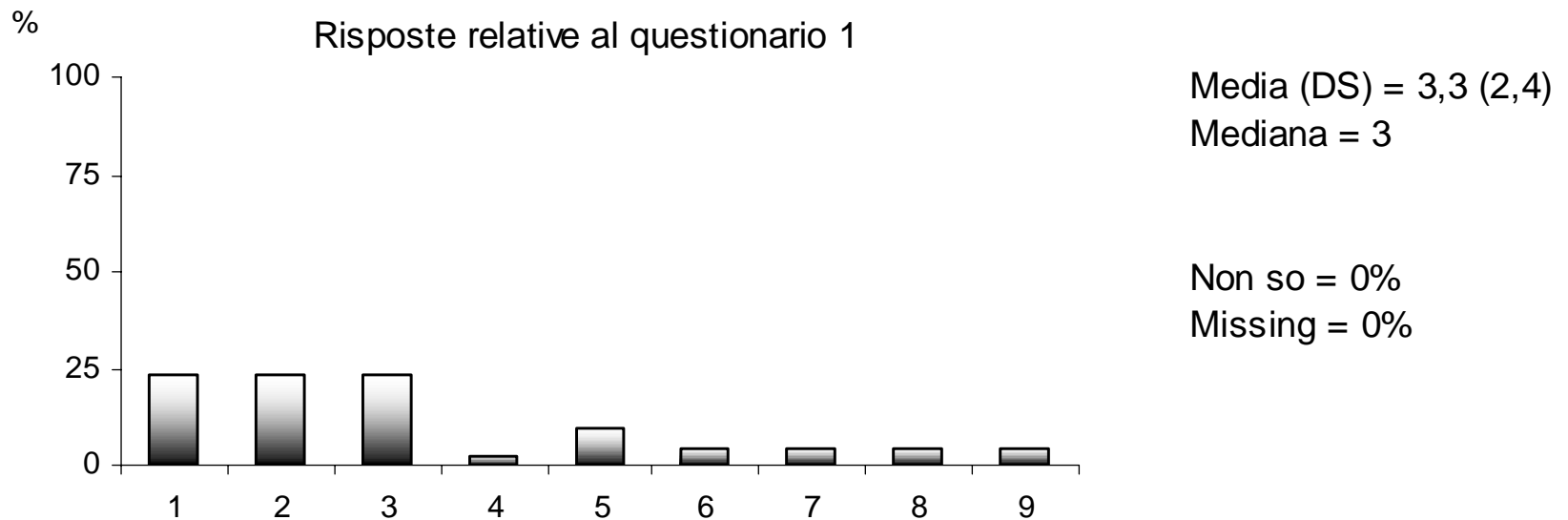
7-8= molto d'accordo

4-6= abbastanza d'accordo

2-3= poco d'accordo

1= per nulla d'accordo

Secondo questionario

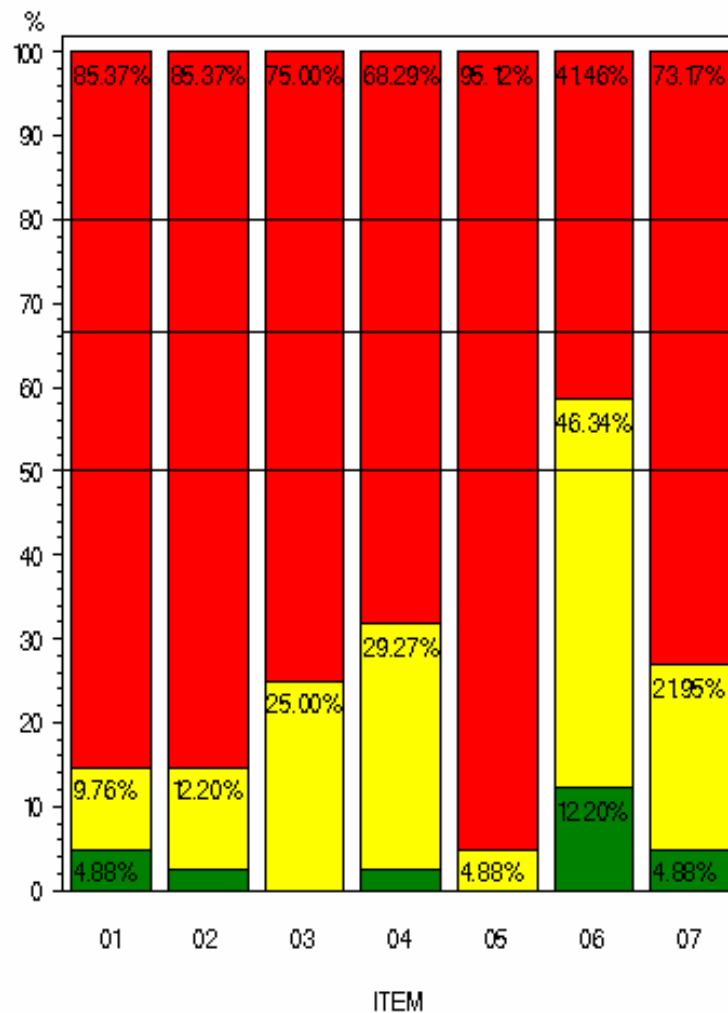


Il livello di consenso

- Media \pm DS
- Correlazione intraclassi
- Range interquartile (distanza tra il 25° e il 75° quartile di distribuzione dei punteggi)
- Suddivisione delle risposte in terzili (1-3, 4-6, 7-9) e calcolo delle frequenze per ogni classe

Il livello di consenso

- Le risposte sono state aggregate in terzili (1-3= disaccordo; 4-6= accordo neutro; 7-9: accordo) ed il consenso è stato definito “buono” quando il 55% delle risposte cadeva entro uno dei terzili considerati.
- Un “buon consenso” poteva esprimere un parere concorde del panel in “accordo” o in “disaccordo” con la proposizione presentata (e in questo caso è possibile trarre indicazioni circa i comportamenti raccomandati dal panel), oppure un parere “neutro” (in questo caso il panel è concorde nel ritenere che non sia possibile esprimere una raccomandazione precisa).
- Le situazioni in cui il panel esprime un consenso “scarso” (elevata dispersione delle risposte) identificano i casi in cui le opinioni degli esperti (derivanti dall’esperienza oltre che dalla conoscenza delle letterature) sono così difformi da non poter esprimere una raccomandazione condivisa.
- Tanto minori sono le proposizioni in cui il grado di consenso è risultato “scarso” tanto maggiore è il successo del progetto.



Livello di accordo



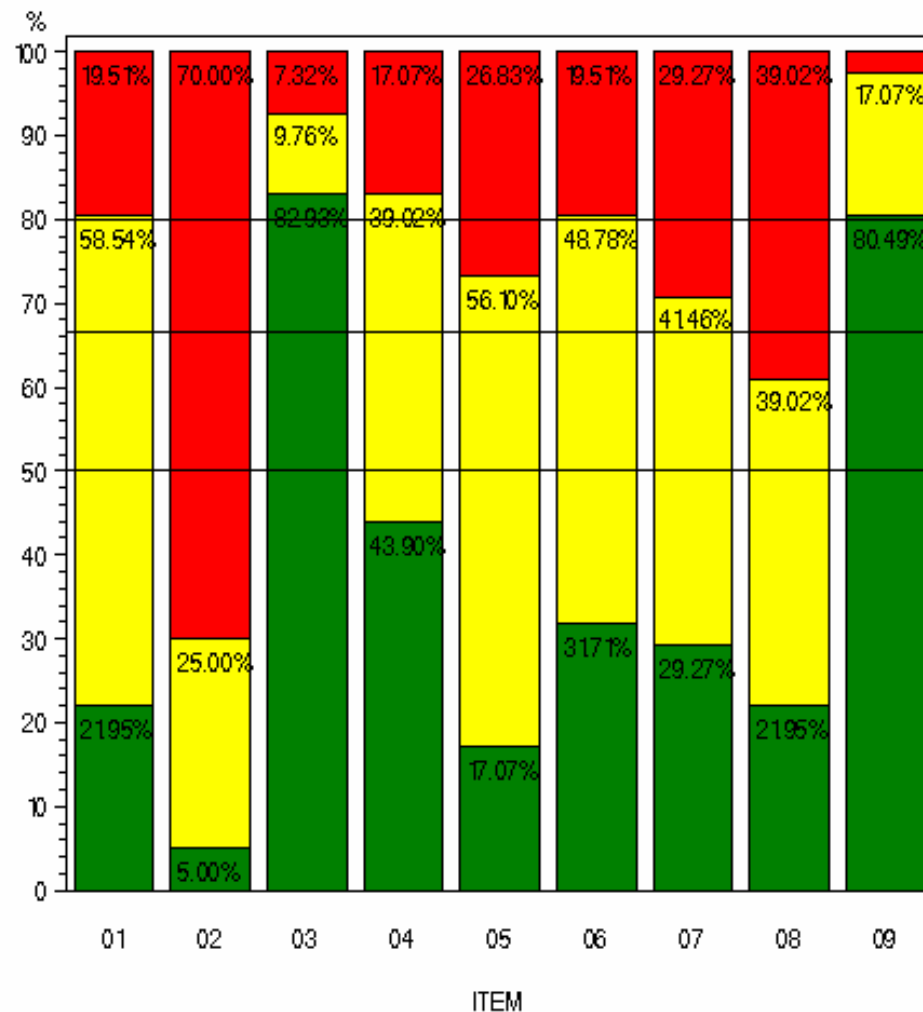
7-9: accordo



4-6: neutro



1-3: disaccordo



Livello di accordo



7-9: accordo



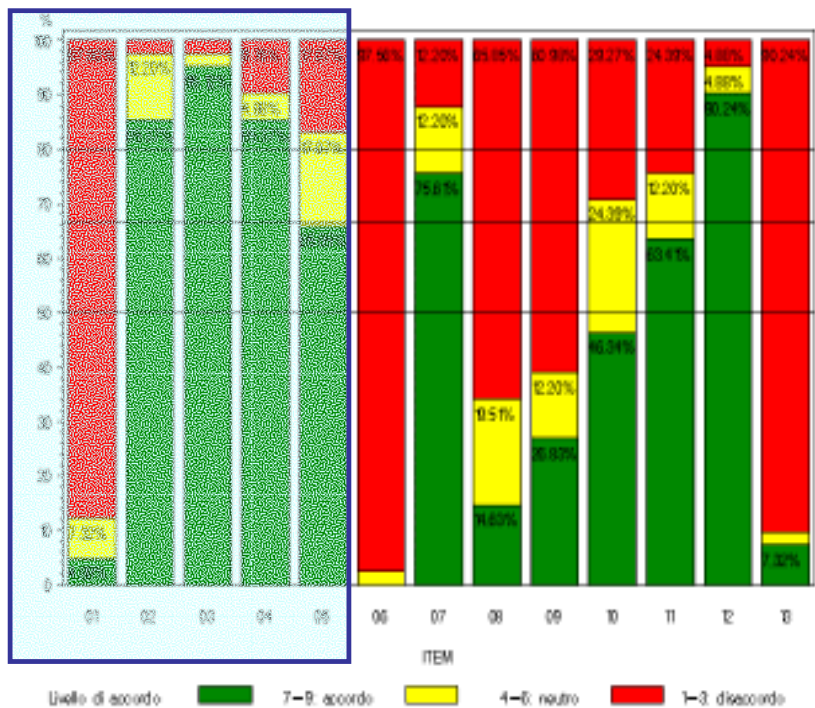
4-6: neutro



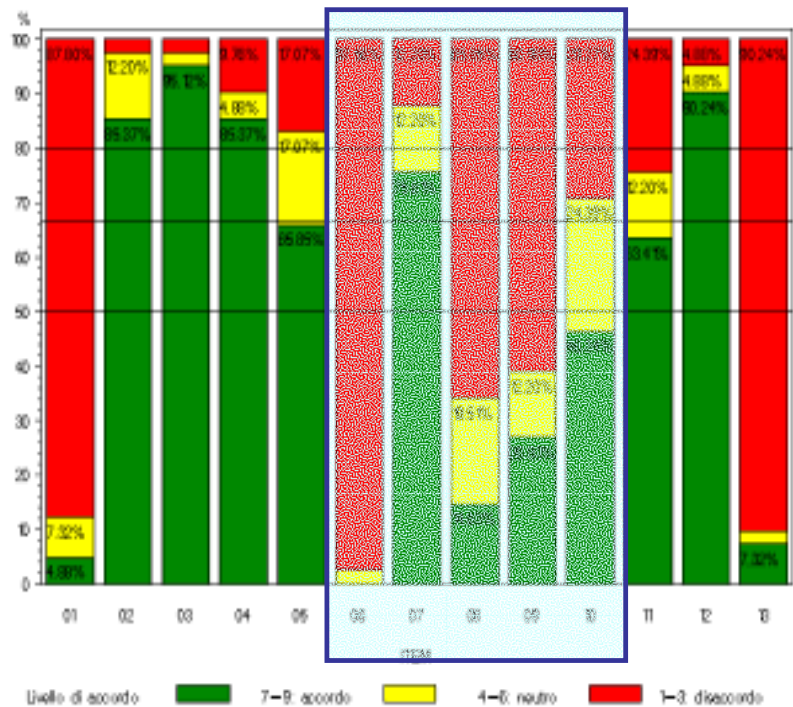
1-3: disaccordo

L'accordo dal primo al secondo round

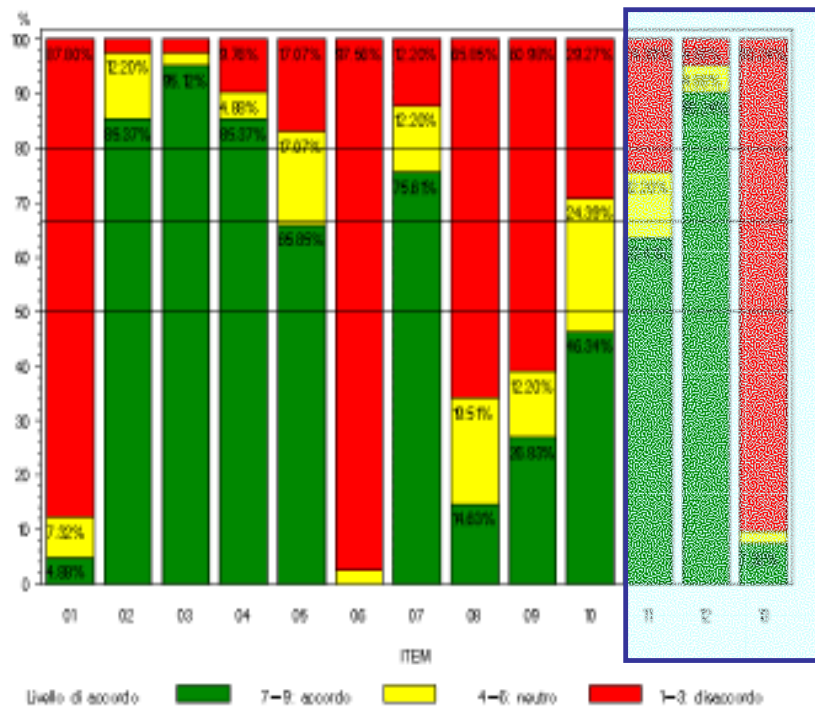
Fattori predittivi di progressione dell'AD	42%	68%
Risposta agli AchEI	51%	80%
Totale	47%	74%



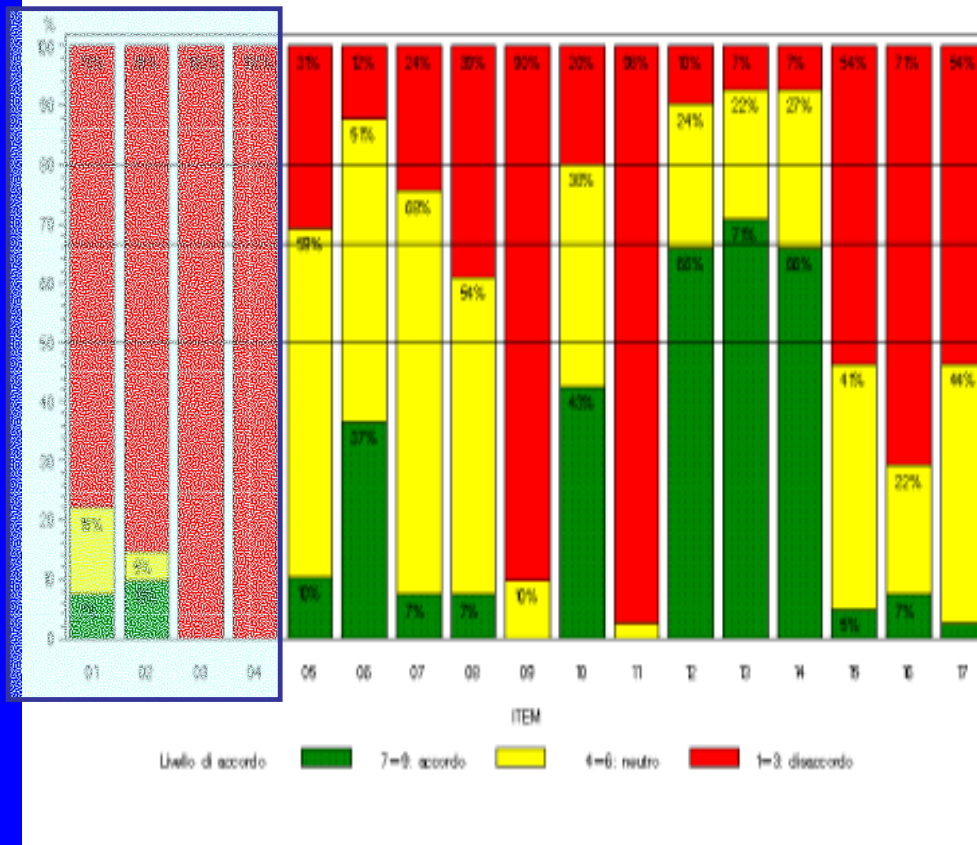
1. Va ritenuta positiva una risposta al trattamento con AChEI solamente quando vi è un miglioramento delle funzioni cognitive al follow-up (a 3 mesi)
2. Risposta positiva quando vi è una stabilizzazione delle funzioni cognitive a 3 mesi
3. Risposta positiva per miglioramento/stabilizzazione sia cognitivo sia funzionale
4. Risposta positiva per miglioramento/stabilizzazione sia cognitivo sia comportamentale
5. Risposta positiva per miglioramento rilevabile anche dai familiari: cognitivo, funzionale, comportamentale



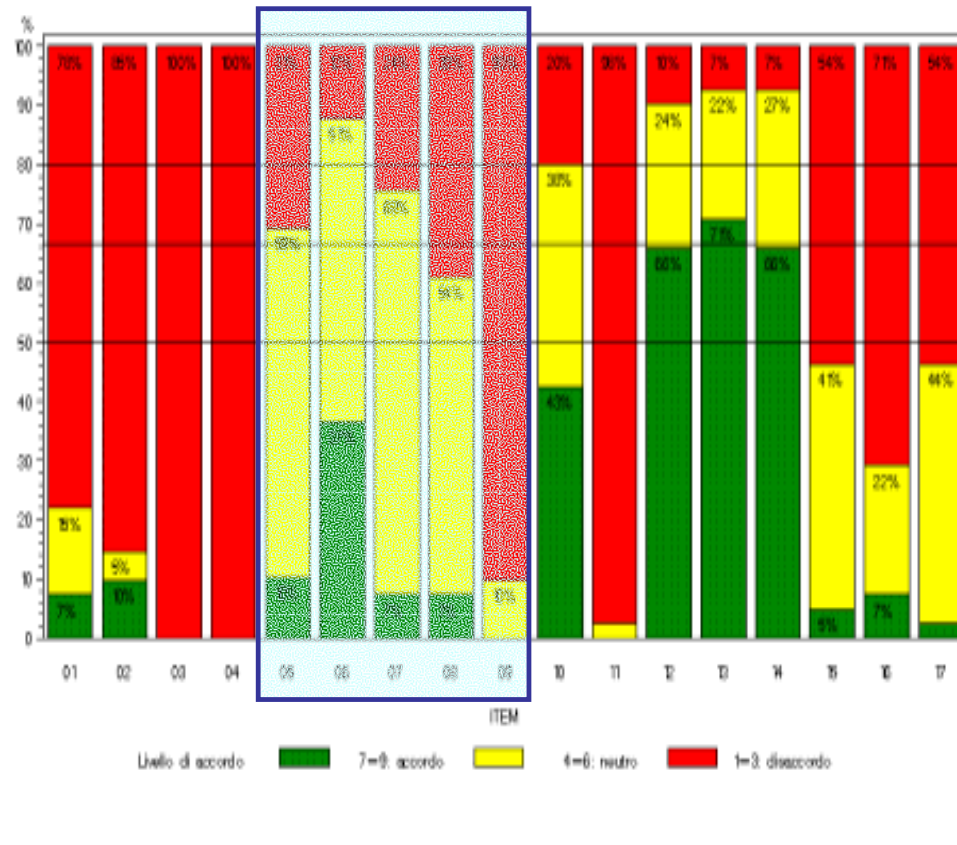
- 6. Il trattamento va proseguito solo se le funzioni cognitive migliorano a 3 mesi
- 7. Il trattamento va proseguito solo se le funzioni cognitive sono stabili a 3 mesi
- 8. Il trattamento va proseguito se le funzioni cognitive, stato funzionale e comportamento sono stabili/migliorate a 3 mesi
- 9. Il trattamento va proseguito indipendentemente dalla risposta clinica a 3 mesi
- 10. Il trattamento va proseguito anche se l'unica efficacia riguarda lo stress dei caregiver



- 11.Nei “non responders” a 3 mesi è utile provare con un altro AChEI (switch therapy)
- 12.Nei “non responders” a 6 mesi è utile provare con un altro AChEI (switch therapy)
- 13.Nei soggetti “non responders” non è utile provare con un altro AChEI (switch therapy)



1. L'età del paziente modula la risposta clinica al trattamento con AChEI nella malattia di Alzheimer
2. I pazienti con malattia di Alzheimer più vecchi hanno una migliore risposta clinica al trattamento con AChEI
3. Il sesso del paziente modula la risposta clinica al trattamento con AChEI
4. I pazienti con malattia di Alzheimer di sesso maschile hanno una migliore risposta clinica al trattamento con AChEI



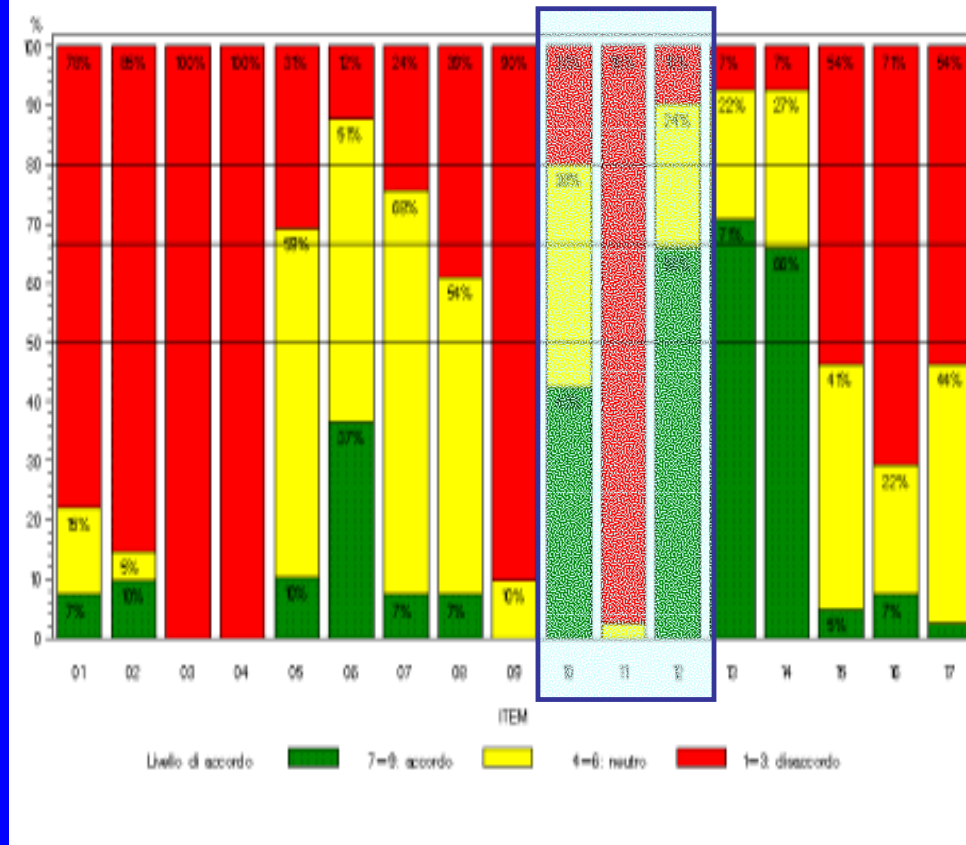
5. Le condizioni socio-economiche ed abitative modulano la risposta al trattamento con AChEI

6. I pazienti al domicilio hanno una migliore risposta rispetto a quelli istituzionalizzati in strutture non specializzate

7. I pazienti al domicilio hanno migliore risposta rispetto agli istituzionalizzati in strutture specializzate (nuclei Alzheimer)

8. I pazienti con migliori condizioni socio-economiche hanno una migliore risposta clinica

9. I pazienti con scolarità più elevata hanno una migliore risposta clinica al trattamento con AChEI



10.I pazienti assistiti dai familiari hanno una migliore risposta clinica rispetto a quelli assistiti da personale retribuito

11.I pazienti che vivono da soli hanno una migliore risposta clinica rispetto a coloro che vivono con altri familiari

12.I pazienti con un caregiver primario hanno una migliore risposta clinica



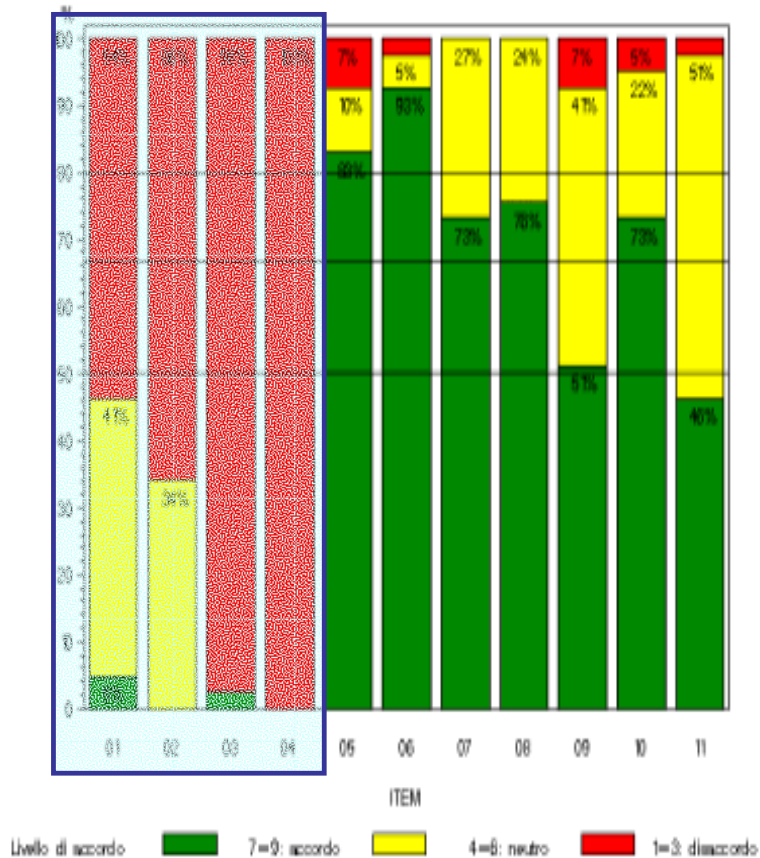
13. La dose e il tipo di AChEI utilizzato modula la risposta clinica al trattamento con AChEI

14. I pazienti che, dopo la fase di titolazione, assumono i dosaggi superiori di AChEI hanno migliore risposta

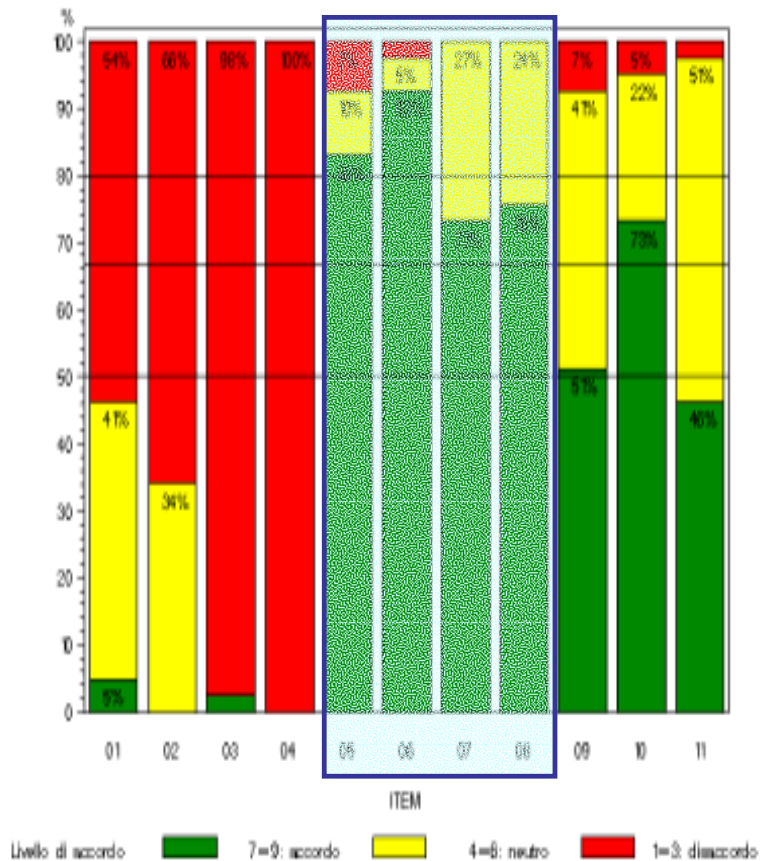
15. I pazienti che assumono donepezil, rivastigmina o galantamina hanno una risposta clinica al trattamento differente

16. La tollerabilità al trattamento con donepezil, rivastigmina o galantamina è simile

17. I pazienti che non rispondono dopo 6 mesi e passano ad altro AChEI hanno una migliore risposta a 1 anno



- 1.L'età del paziente influisce sul tasso di pazienti che risponde positivamente al trattamento con AChEI
- 2.La risposta positiva al trattamento è superiore nei pazienti più vecchi
- 3.Il sesso (genere) influisce sul tasso di pazienti che risponde positivamente al trattamento con AChEI
- 4.Il tasso di risposta positiva al trattamento è superiore nei pazienti di sesso maschile

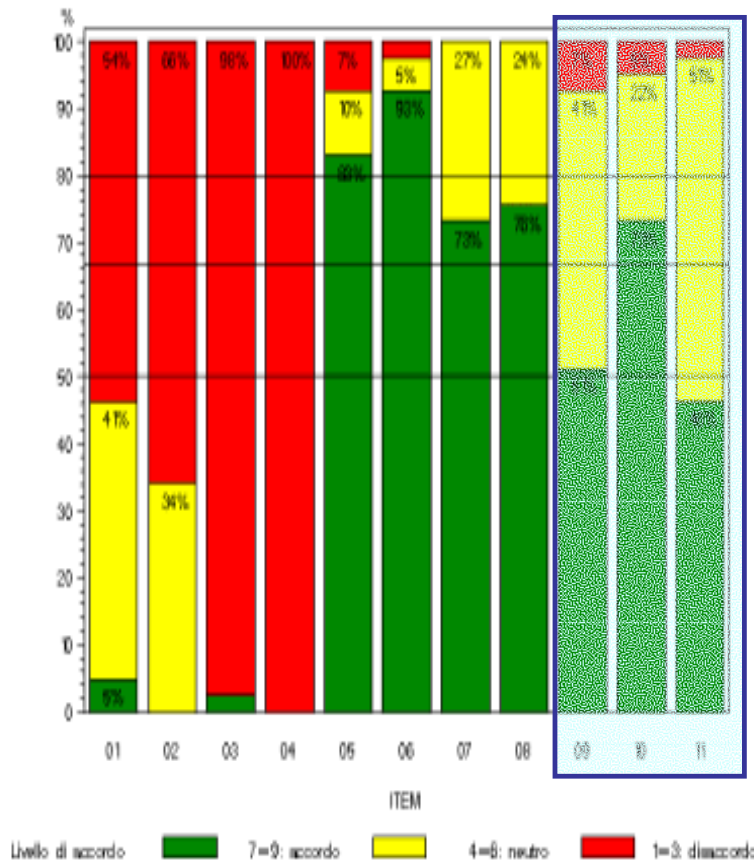


5. La gravità del deficit cognitivo all'inizio del trattamento influisce sul tasso di pazienti che risponde positivamente

6. I pazienti che iniziano il trattamento in fase precoce hanno un tasso di risposta clinica superiore

7. La comorbidità somatica all'inizio del trattamento influisce sul tasso di pazienti che risponde positivamente

8. Il tasso di risposta positiva al trattamento è superiore nei pazienti con minore comorbidità somatica



- 9. Nella malattia di Alzheimer la dose e il tipo di AChEI usato influisce sulla risposta positiva
- 10. Il tasso di risposta positiva è superiore nei pazienti che assumono dosaggi superiori di AChEI
- 11. I pazienti che assumono donepezil, rivastigmina o galantamina hanno una risposta positiva simile

Percentuale di responder al trattamento con AChEI

OUTOCOME	6 mesi	12 mesi
■ miglioramento delle funzioni cognitive	30%	16%
■ stabilizzazione funzioni cognitive	44%	32%
■ miglioramento stato funzionale	20%	13%
■ stabilizzazione stato funzionale	48%	17%
■ miglioramento/stabilizzazione BPSD	30%	20%
■ miglioramento riferito dai caregiver	50%	30%

TABLE 3. Percent of patients with different levels of response to cholinesterase inhibitors as printed on package inserts

	ADAS-Cog		
	No Change	At Least 4-Point Improvement	At Least 7-Point Improvement
<i>Donepezil</i>			
30-week study			
Placebo	59%	28%	8%
5 mg/day	83%	40%	15%
10 mg/day	82%	58%	26%
15-week study			
Placebo	72%	30%	14%
5 mg/day	83%	49%	21%
10 mg/day	87%	57%	36%
<i>Rivastigmine</i>			
U.S. 26-week study			
Placebo	26.5%	6.8%	1.6%
1-4 mg	34.5%	11.8%	2.0%
6-12 mg	55.8%	24.8%	11.7%
Global 26-week study			
Placebo	45.3%	18.5%	6%
1-4 mg	48%	16.8%	6.9%
6-12 mg	54.7%	28.6%	17.8%
<i>Galantamine</i>			
U.S. 21-week fixed-dose study			
Placebo	41.8%	19.6%	7.6%
16 mg/day	65.4%	35.6%	15.9%
24 mg/day	64.9%	37.0%	27.3%
U.S. 26-week fixed-dose study			
Placebo	43.9%	16.6%	5.7%
24 mg/day	64.1%	33.6%	18.3%
32 mg/day	58.1%	33.3%	19.7%
International 26-week fixed-dose study			
Placebo	39.8%	15.2%	5.8%
24 mg/day	65.4%	30.8%	15.4%
32 mg/day	63.8%	34.9%	19.7%
International 13-week flexible-dose study			
Placebo	50%	19.4%	5.6%
24 mg or 32 mg	65.3%	22.9%	18.8%

Note: Columns do not add to 100%; those with 7-point change are included in those with at least a 4-point change.
 ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive portion; higher scores indicate worse performance.

Tariot PN, Federoff HJ. Current Treatment for Alzheimer Disease and Future Prospects.

Alzheimer Dis Assoc Disord 2003;17:S105–S113)

Tolerability and safety

- Generally good; 10–20% chance of GI distress during the first year of treatment
- Active treatment Appears to preserve daily functioning; patients receiving active treatment (compared to placebo-treated patients) for 1-year are “a year better off” in terms of cognitive function

Cognition

- **15–20% of patients in clinical trials showed marked improvement in cognitive performance compared to baseline; 30% showed a less robust but meaningful improvement; 80% showed improvement or lack of decline in cognitive performance**

Behavior

- Can either delay emergent psychopathology or reduce certain behavioral symptoms
- Dosage Maximal cognitive benefit with any ChEI may be greatest at the highest tolerated dose. Treatment is ineffective below the minimum dose

Later-stage AD

- Patients may respond as well to treatment as those with mild to moderate disease. However, sufficient data are lacking to address the outcomes in the most severely affected patients

Prolonged therapy

- Starting therapy early may increase the likelihood of a better outcome over a year; prolonged therapy may be associated with measurable long-term benefits such as reduced likelihood of nursing home placement

Other issues

- Only the more recent clinical trials address “real world” issues such as the effects seen in older patients, those with more advanced disease, and those residing in nursing homes

Comportamenti raccomandati nella gestione del paziente con malattia di Alzheimer: le indicazioni del progetto IDEA.

Obiettivo: individuare i “fast decliner”

<i>Comportamenti raccomandati</i>	valutazione neuropsicologica iniziale, con particolare attenzione alla compromissione cognitiva globale ed alle abilità linguistiche
	eseguire un esame di neuroimaging funzionale nei soggetti in fase iniziale di malattia, indipendentemente dall'età
	tenere in considerazioni le seguenti variabili: età del soggetto, compromissione cognitiva e funzionale all'esordio, presenza di sintomi comportamentali (in particolare deliri e allucinazioni), comorbidità somatica e stato nutrizionale, esame neurologico (in particolare presenza di segni extrapiramidali), livello di stress del caregiver, tipologia della struttura nei soggetti istituzionalizzati
<i>Comportamenti non raccomandati</i>	dosaggio allele ApoE
	effettuazione di esami di neuroimaging morfologico

Comportamenti raccomandati nella gestione del paziente con malattia di Alzheimer: le indicazioni del progetto IDEA.

Obiettivo: ottimizzare il trattamento ed individuare i “responders” agli inibitori dell’acetilcolinesterasi

<i>Comportamenti raccomandati</i>	ricercare outcomes globali al trattamento: cognitivi, funzionali, comportamentali e legati allo stress del caregiver
	considerare la stabilizzazione cognitiva e funzionale o il controllo dei disturbi comportamentali come un outcome positivo del trattamento
	perseguire in trattamento solo di fronte alla dimostrazione almeno della stabilizzazione a 3 mesi di uno dei domini considerati (la sola efficacia sullo stress dei caregiver non è sufficiente)
	nei non responders a 3 o 6 mesi provare una molecola diversa (switch therapy)
	valutare variabili quali: comorbidità somatica e cerebrovascolare, gravità della demenza all’inizio del trattamento, velocità di progressione della sintomatologia, la presenza di un caregiver primario
	cercare di raggiungere le dosi più alte raccomandate
	iniziare la terapia precocemente
<i>Comportamenti non raccomandati</i>	dosaggio allele ApoE e variabili biologiche
	effettuazione di esami di neuroimaging morfologico o funzionale o neurofisiologici
	considerare variabili quali: l’età, il sesso, la scolarità, il livello socio economico, l’istituzionalizzazione

- The existence of consensus from a Delphi process does not mean that the correct answer has been found.
- This method is not a replacement for rigorous scientific reviews of published reports or for original research.
- The Delphi can be used as a useful, integral consensus technique.

Il progresso medico
tra scienza ed esperienza
Il caso delle demenze

Angelo Bianchetti
Stefano Boffelli
Marco Trabucchi



I membri del PANEL dello studio Delphi “IDEA”

Marco Trabucchi, Angelo Bianchetti, Stefano Boffelli

■	AMBROSIO ARTURO LUIGI	(COSENZA)	■	DI STEFANO FABIO	(VERBANIA)
■	ANNONI GIORGIO	(MONZA)	■	FABBO ANDREA	(MIRANDOLA)
■	ANZIVINO FERNANDO	(FERRARA)	■	FANTO' FAUSTO	(TORINO)
■	BARBAGALLO GIUSEPPE	(NICOSIA)	■	GABELLI CARLO	(PADOVA)
■	BAVAZZANO ANTONIO	(FIRENZE)	■	GIORDANO MARCELLO	(PALERMO)
■	BELLELLI GIUSEPPE	(CREMONA)	■	GREZZANA LUIGI	(VERONA)
■	BIANCHI EVELINA	(VICENZA)	■	LANDI FRANCESCO	(ROMA)
■	BOTTURA RENATO	(MANTOVA)	■	LE CHIARA MARIA	(PESKINA)
■	BRANCA SANTO	(CATANIA)	■	LUCETTI LUCIO	(PIACENZA)
■	BRUNO PATRIZIA	(NAPOLI)	■	LUNARDELLI MARIA LIA	(BOLOGNA)
■	CALABRO' MASSIMO	(TREVISO)	■	MECOCCI PATRIZIA	(PERUGIA)
■	CANONICO VINCENZO	(NAPOLI)	■	NEVIANI FRANCESCA	(BOGGIOVARA)
■	CAPOBIANCO GIOVANNI	(ROMA)	■	NORO GABRIELE	(TRENTO)
■	CAPPA GIORGETTA	(TORINO)	■	ODETTI PATRIZIO	(GENOVA)
■	CASTOLDI RICCARDO	(MILANO)	■	PEDONE VINCENZO	(BOLOGNA)
■	CATTE OLGA	(CAGLIARI)	■	PERNIGOTTI LUIGI MARIA	(TORINO)
■	CAVALLINI MARIA CHIARA	(FIRENZE)	■	PETRO' EMILIANO	(BERGAMO)
■	CESTER ALBERTO	(DOLO)	■	PILOTTO ALBERTO	(FOGGIA)
■	COTRONEO ANTONINO	(TORINO)	■	SEMERARO ROBERTO	(TARANTO)
■	DEL RE LETIZIA	(PESCARA)	■	SENIN UMBERTO	(PERUGIA)
			■	SPADA ROSARIO	(TROINA)
			■	TRUPI GABRIELE	(TRAPANI)
			■	VITALI SILVIA	(ABBIATEGRASSO)