ASSOCIAZIONE ITALIANA PSICOGERIATRIA

"Il trattamento a lungo termine con Achel"

Torino, 29 novembre 2013

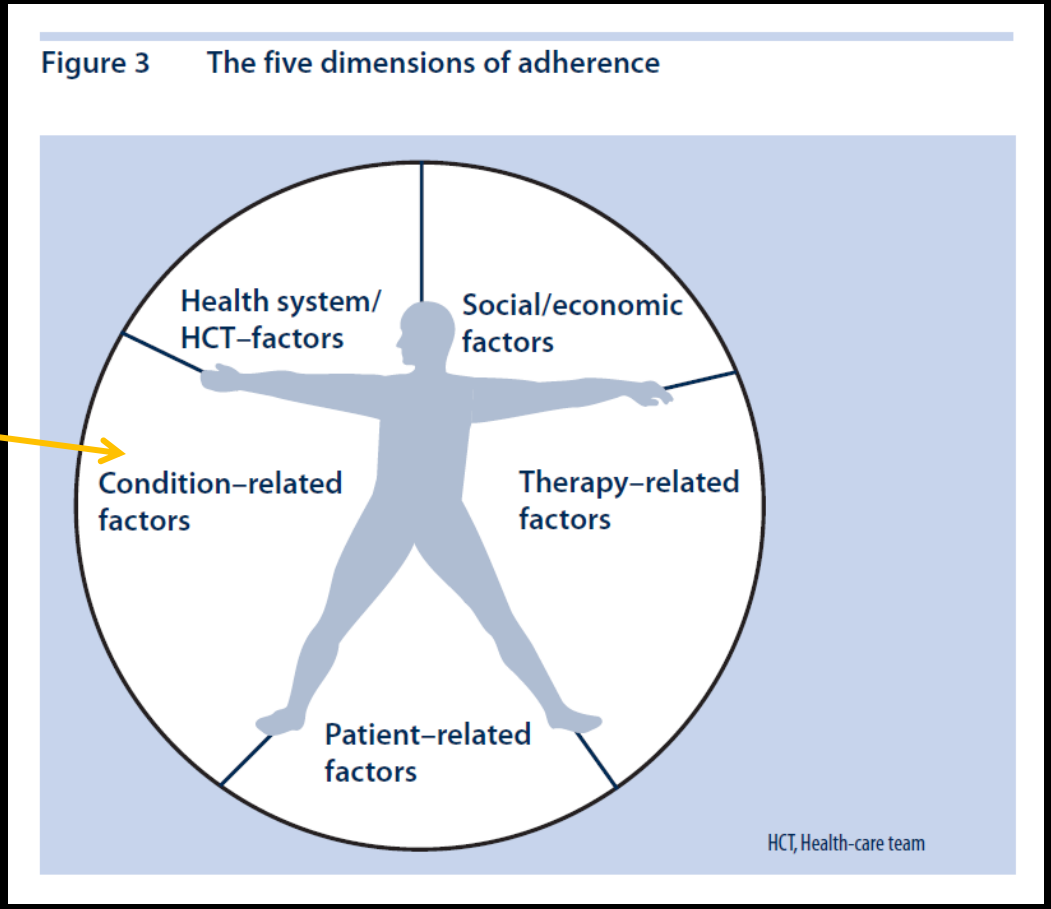
Massimiliano Massaia
Ambulatorio di Psicogeriatria – Unità Valutativa Alzheimer
SC Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso
Az. Ospedaliera Città della Salute e della Scienza - Torino

Trattamento a lungo termine

- Non esiste una definizione scientifica
- La durata del «lungo termine» è studio-soggettiva (in alcuni casi 6 mesi di trattamento sono considerati long-term!!!)
- Eccezione della Psicoterapia (5-7 anni)

poor adherence - long-term therapies

Gravità dei sintomi e della malattia
«Rate» di progressione della malattia
Livello di disabilità
Disponibilità di trattamenti efficaci



Scarsi servizi sanitari e socio-assistenziali
Rimborsabilità
Inadeguato sistema di dispensazione
Scarsa preparazione sanitaria nella gestione della patologia cronica
Mancanza di capacità ad educare il caregiver e il paziente alla terapia a lungo termine
Difficoltà nel pianificare i follow up
Mancanza di conoscenza sui motivi della scarsa aderenza

Dropout in naturalistic study

ered when building the regression models. The reasons for dropout in this naturalistic study are diverse and sometimes multifaceted, and may not always be related to the patient and AD. For example, concomitant somatic disease or changes in the caregiver's situation can contribute to withdrawal of informed consent, compliance problems or nursing home placement.

Alzheimer Dis Assoc Disord • Volume 25, Number 1, January–March 2011

Il trattamento prolungato con Ache-i

- Ha un significato clinico proseguire il trattamento con AChe-i per lungo tempo?

- porsi la domanda se questo abbia un impatto non solo sui sintomi cognitivi, ma anche sullo stato funzionale, sui BPSD, sui caregivers, sui costi della malattia

Il trattamento prolungato con Ache-i

- Numerosi studi verso placebo
- I pazienti che sono stati trattati con placebo hanno presentato maggiore declino funzionale e cognitivo alle scale/test di valutazione

- Azione di rallentamento della sintomatologia

(quanto all'occhio dell'osservatore?)

Alla sospensione degli ache-i:

- Numerosi studi in letteratura
- la sospensione del trattamento con ache-1 determina un peggioramento dei sintomi neuropsichiatrici e delle prestazioni cognitive significativo
- sospensione degli ache-i determina dopo poche settimane la perdita del miglioramento cognitivo ottenuto con il trattamento

Cosa riferisce il caregiver a proposito di pazienti trattati per lunghi periodi:

- Minore apatia
- Maggiore collaborazione del paziente nelle attività relative alla cura della persona
- Migliore gestione dei problemi relativi alla continenza
- Minore agitazione

ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia 4 (2008) 203–211

Alzheimer's & Dementia

Caregivers' assessments of preference-based quality of life in Alzheimer's disease

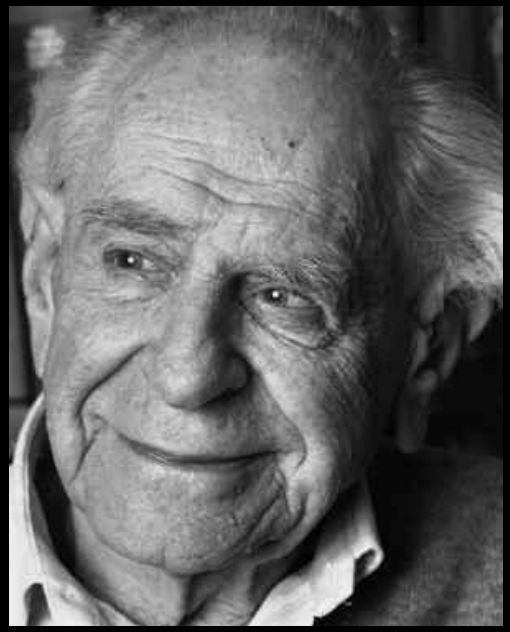
Jason H. Karlawish[a,b,d,e,f,g,h,*], Art Zbrozek[i], Bruce Kinosian[a,c,d,f], Annemarie Gregory[a,b], Allison Ferguson[a,b], Dominique V. Low[j], Henry A. Glick[a,c,d,f]

Conclusions: Caregiver-completed ratings of preference for patients' health made by use of the EQ-5D and the HUI2 have many of the characteristics of valid preference measures. However, the lack of association with patient Mini-Mental Status Exam scores and patient self-rated AD-specific QOL and the associations with caregiver subjective burden might present limitations to their use as proxy measures for cost-effectiveness analyses.

Attendibilità caregiver sulla qualità di vita del paziente trattato: influenzata dal "burden" soggettivo del caregiver e non effettivo

EFFICACIA TEORICA

EFFICACIA NEL MONDO REALE



« Ogni qualvolta una teoria ti sembra essere l'unica possibile, prendilo come un segno che non hai capito né la teoria né il problema che si intendeva risolvere. »

(Karl Popper, Conoscenza oggettiva: un punto di vista evoluzionistico.)

nel corso degli anni è divenuto chiaro che possono esistere differenze tra l'efficacia "teorica" di interventi e terapie stimata negli studi clinici *(efficacy)* e l'efficacia degli stessi interventi e terapie nel mondo reale *(effectiveness)*

gli studi osservazionali offrono un valore aggiunto significativo ai trials clinici

la popolazione di un trial clinico è selezionata, omogenea e spesso più "sana" della popolazione che viene esposta allo stesso intervento o trattamento nel mondo reale e che è invece eterogenea, spesso affetta da malattie concomitanti

I pazienti che partecipano ad un trial clinico sono trattati di solito in centri specializzati secondo un preciso protocollo terapeutico e sottoposti a regolari visite di controllo; nel mondo reale essi sono trattati dal medico curante (o da uno specialista), a volte da persone non qualificate (familiari, personale non medico) e non sempre si sottopongono a delle visite di controllo

Long-term Outcome and Prediction Models of Activities of Daily Living in Alzheimer Disease With Cholinesterase Inhibitor Treatment

Carina Wattmo, BSc, RN, Åsa K. Wallin, MD, PhD, Elisabet Londos, MD, PhD, and Lennart Minthon, MD, PhD

Alzheimer Dis Assoc Disord • Volume 25, Number 1, January–March 2011

- ✓ Studio prospettico in aperto, non randomizzato, multicentrico
- ✓ 3 anni durata

- ✓ «The patients that completed all 3 years had significantly better preserved cognitive and functional abilities at the start of treatment than the non completers»
- ✓ 3-year completion rate of 43%
- ✓ «Lower cognitive ability at baseline, older age, higher education levels, and solitary living were identified as risk factors for faster decline in ADL ability, whereas a higher mean dose of ChEI during the study was associated with slower IADL decline»

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

A longitudinal study of risk factors for community-based home help services in Alzheimer's disease: the influence of cholinesterase inhibitor therapy

Carina Wattmo
Elisabeth Paulsson
Lennart Minthon
Elisabet Londos

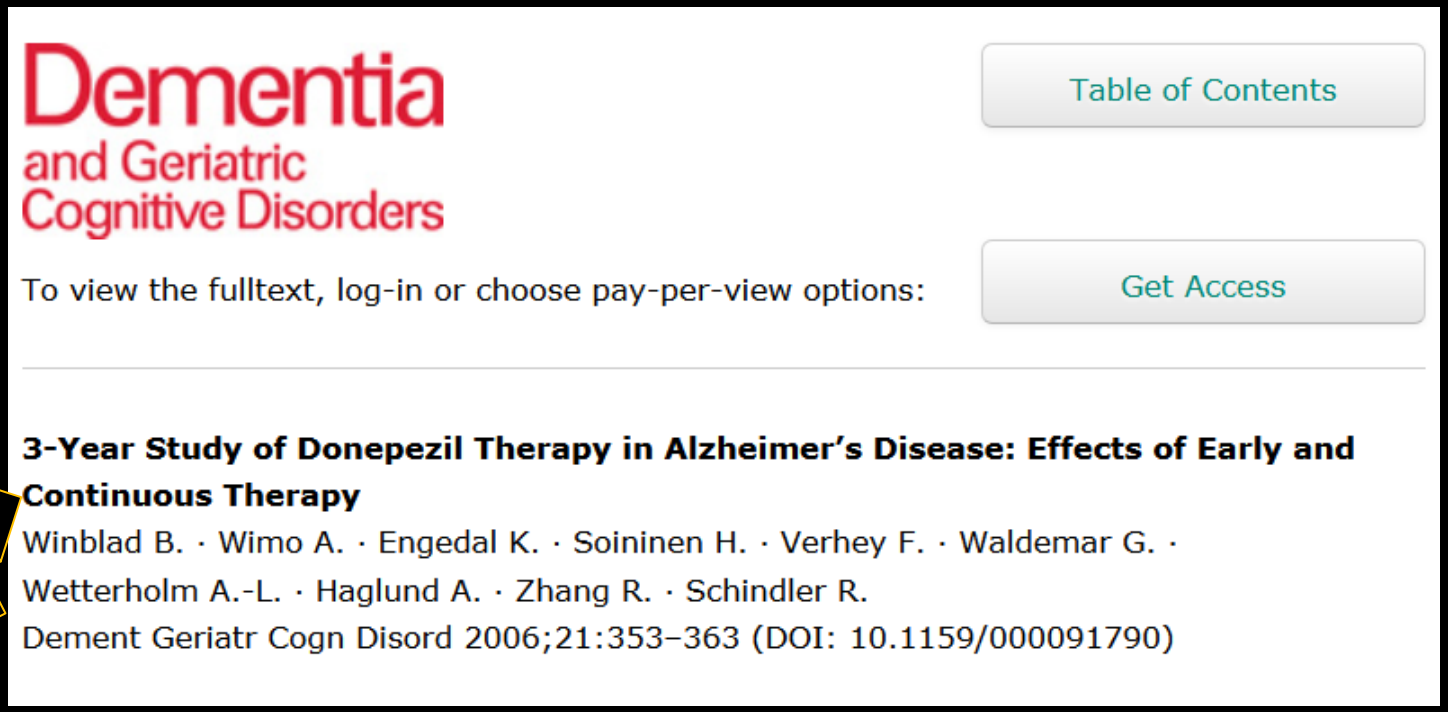
Clinical Memory Research Unit, Department of Clinical Sciences, Malmö, Lund University, Malmö, Sweden

This 3-year, prospective, multicenter study included 880 AD patients treated

Minore ricorso ad interventi socio-assistenziali nel corso di 3 anni

- Alti dosaggio degli AcheI
- Punteggi più alti alle IADL
- Vivere in famiglia

Clinical Interventions in Aging 2013:8 329–339



3 anni

...benefits seen in patients starting donepezil therapy early in the course of Alzheimer's disease

There was a trend for patients receiving continuous therapy to have less global deterioration

These data support the long-term efficacy and safety of donepezil

Original paper

Cholinesterase inhibitors in the "real world" setting: rivastigmine versus donepezil tolerability and effectiveness study

Tomasz Sobow, Iwona Kloszewska

period of 3 years

Donepezil and rivastigmine are comparably tolerated and of similar clinical benefits in the "real life" population of non-selected patients

Arch Med Sci 3, September / 2006

BMC Geriatrics

BioMed Central

Research article

Open Access

Rivastigmine: an open-label, observational study of safety and effectiveness in treating patients with Alzheimer's disease for up to 5 years

Martin R Farlow*[1], Mary L Lilly[2] and for the ENA713 B352 Study Group

5 anni

Estensione in aperto di un protocollo del 1998

high-dose rivastigmine therapy was safe and well tolerated over a 5-year period

effective in terms of cognition, global functioning and activities of daily living

was well tolerated,with no dropouts due to adverse effects past the initial titration period

STUDIO EXCEED

Exelon Comparison of Efficacy versus Donepezil

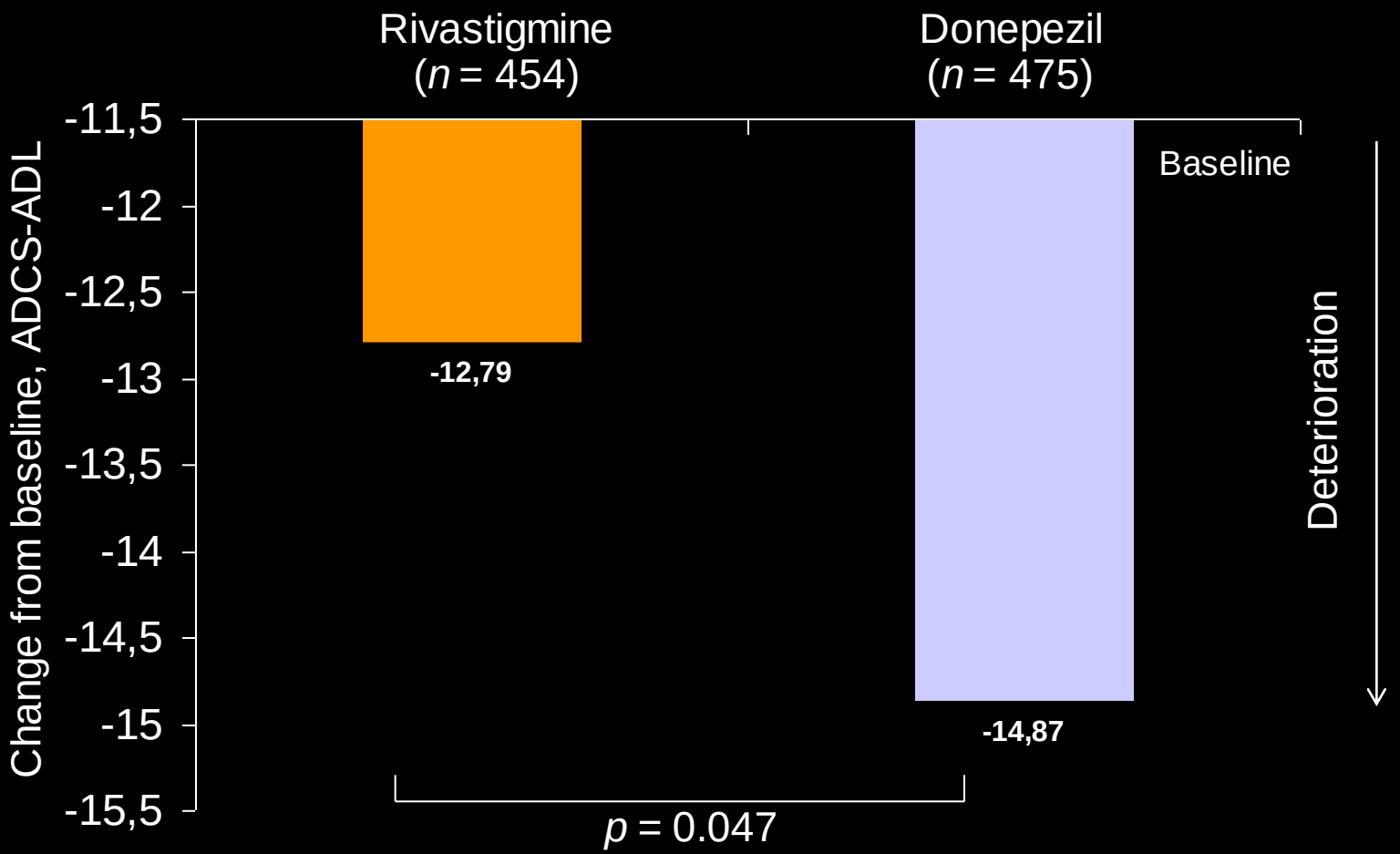
CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION®
VOL. 21, NO. 8, 2005, 1317–1327
© 2005 LIBRAPHARM LIMITED
0300-7995
doi:10.1185/030079905X56565
All rights reserved: reproduction in whole or part not permitted

ORIGINAL ARTICLE

Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period

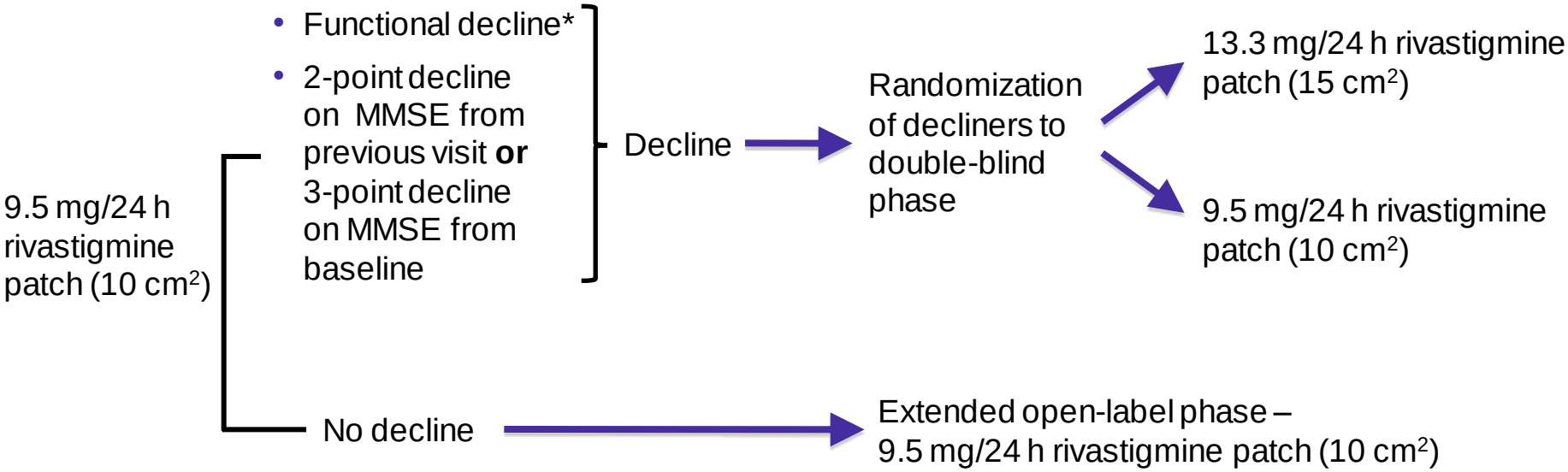
Roger Bullock[a], Jacques Touchon[b], Howard Bergman[c], Giuseppe Gambina[d], Yunsheng He[e], Günter Rapatz[f], Jennifer Nagel[f] and Roger Lane[e]

ADL: Rivastigmina superiore efficacia vs donepezil



Efficacy and safety of the 13.3 mg/24 h rivastigmine patch: The OPtimizing Transdermal Exelon In Mild-to-moderate Alzheimer's disease (OPTIMA) study

OPTIMA Study design



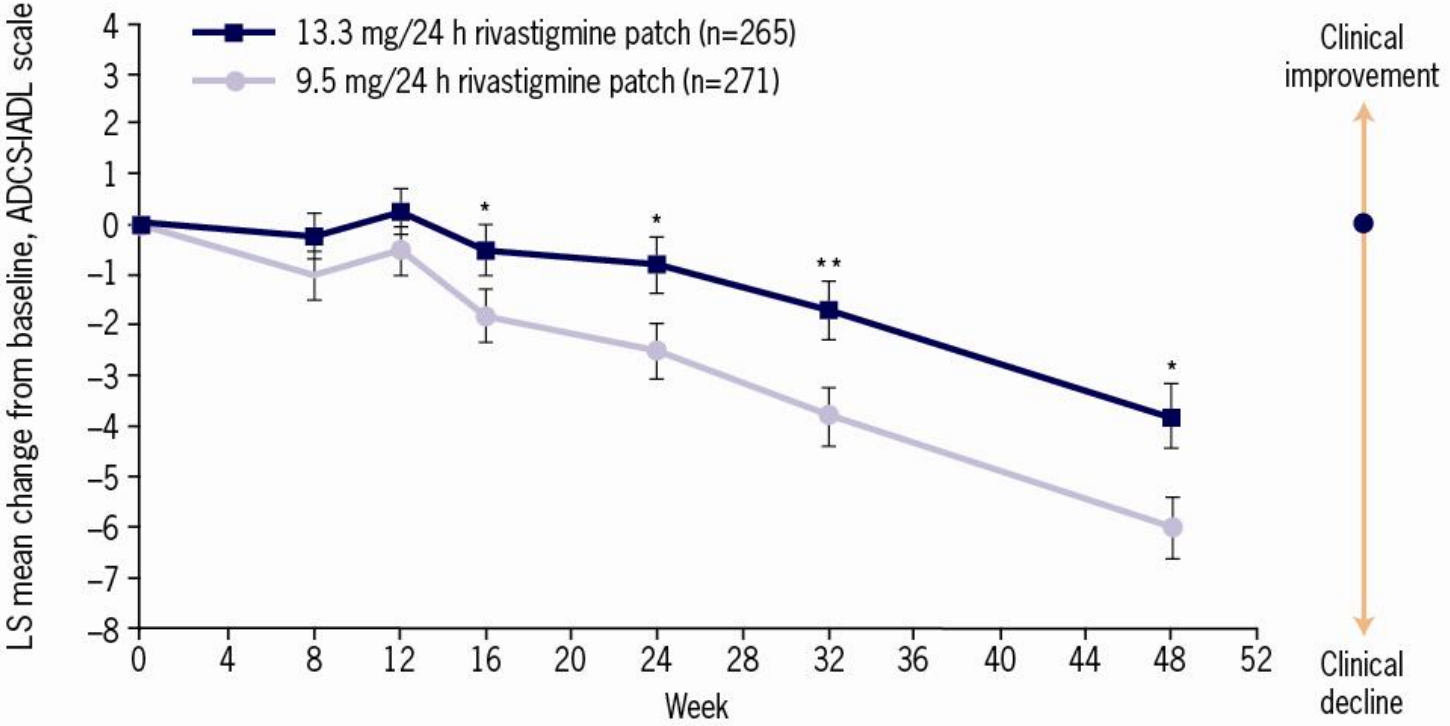
- 24–48 week open-label phase
- Patients titrated up to study dose over a four-week period
- Patients maintained on target study dose for a maximum of 44 weeks
- Evaluation of decline at Weeks 24, 36, and 48

- Decliners: 48-week double-blind phase
- Non-decliners: 48-week open-label phase

minimo di 72 - massimo di 96 settimane sia per i decliners che per i non decliners

*Functional decline was assessed by the investigator.

Efficacy: superiority of 13.3 mg/24 h patch at Weeks 16–48 on the ADCS-IADL (ITT[DB]-LOCF population)



ITT-DB, Intention-To-Treat double-blind; LOCF, Last Observation Carried Forward; ADCS-IADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study–Instrumental Activities of Daily Living; LS, least-squares; error bars represent the standard error of the mean; *p < 0.05, ** p < 0.001 for 13.3 mg/24 h *versus* 9.5 mg/24 h patch. P-value based on an analysis of covariance (ANCOVA) model adjusted for country and baseline ADCS-IADL score.

Efficacy of Higher Dose 13.3 mg/24 h Rivastigmine Patch on Instrumental Activities of Daily Living in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®
28(6) 583-591
© The Author(s) 2013
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1533317513495104
aja.sagepub.com
SAGE

George Grossberg, MD[1], Jeffrey Cummings, MD[2], Lutz Frölich, MD[3], Giuseppe Bellelli, MD[4], José L. Molinuevo, MD[5], Tillmann Krahnke, PhD[6], and Christine Strohmaier, MD, PhD[6]

ADCS-IADL

Higher Level Functioning (HLF): <0.001 48w

Autonomy Factors: <0.04 48w

Conclusions: Greater efficacy of 13.3 versus 9.5mg/24h patch on ADL, including autonomy and HLF factors, supports this additional dosing option to prolong patients' independence.

REVIEW

CNS Neuroscience & Therapeutics

Drug Profile: Transdermal Rivastigmine Patch in the Treatment of Alzheimer Disease

Murat Emre,[1] Roberto Bernabei,[2] Rafael Blesa,[3] Roger Bullock,[4] Luis Cunha,[5] Hugo Daniëls,[6] Edward Dziadulewicz,[7] Hans Förstl,[8] Lutz Frölich,[9] Tomasz Gabryelewicz,[10] Oleg Levin,[11] James Lindesay,[12] Pablo Martínez-Lage,[13] Andreas Monsch,[14] Magda Tsolaki[15] & Teus van Laar[16]

improve treatment compliance in AD

Caregiver preference for patches versus capsules

less interference with daily life

ease of following the schedule

CNS Neuroscience & Therapeutics **16** (2010) 246–253 © 2010 Blackwell Publishing Ltd

Curr Med Res Opin. 2010 Oct;26(10):2441-7. doi: 10.1185/03007995.2010.513849.

The ACTION study: methodology of a trial to evaluate safety and efficacy of a higher dose rivastigmine transdermal patch in severe Alzheimer's disease.

Farlow MR, Grossberg G, Gauthier S, Meng X, Olin JT.

Department of Neurology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana 46202, USA. mfarlow@iupui.edu

Alto dosaggio

Demenza severa

2013 AAGP Annual Meeting

Poster Number: NR 17

Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h (15 cm2) versus 4.6 mg/24 h (5 cm2) in patients with severe Alzheimer's disease: results of the ACTivities of daily living and cognitION (ACTION) study

Martin Farlow, MD[1]; Xiangyi Meng, MD[2]; Monique Somogyi, PhD[2]

6 mesi

ADL

Conclusions: The 13.3 mg/24 h rivastigmine patch showed benefit over the 4.6 mg/24 h patch on ADLs and cognition at Week 24 in this population with severe AD. Preliminary safety review of 13.3 mg/24 h patch appears to be consistent with that observed in previous studies.

Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine

Joanne Rodda, Shirlony Morgan and Zuzana Walker

International Psychogeriatrics (2009), 21:5, 813–824

Efficacia nella gestione dei BPSD

Table 2. Summary of NPI scores at baseline and post treatment in studies of donepezil

STUDY	DURATION (WEEKS)	MEAN BASELINE NPI SCORE		MEAN CHANGE IN NPI SCORE FROM BASELINE		NPI SCORE CHANGE RELATIVE TO PLACEBO AFTER TREATMENT	P
		DONEPEZIL	PLACEBO	DONEPEZIL	PLACEBO		
Howard *et al.* 2007*	12	23.7	23.6	**3.56**	**3.78**	0.10	ns
Black *et al.*, 2007	24	22.7	22.2	−1.9	−3.3	+2.4	ns
Winblad *et al.*, 2006	24	19.0	19.6	−3.8	−2.1	−1.7	ns
Holmes *et al.*, 2004	24	15.1	14.3	−2.9	+3.3	−6.2	0.02
Courtney *et al.*, 2003	48	15	15	dns	dns	−0.3	ns
Feldman *et al.*, 2001	24	19.6	19.3	−4.6	+1	−5.6	0.0005
Tariot *et al.*, 2001**	24	21.0	20.5	−2.3	−4.9	+2.6	ns
Winblad *et al.*, 2001	52	13.1	11.8	dns	dns	dns	ns

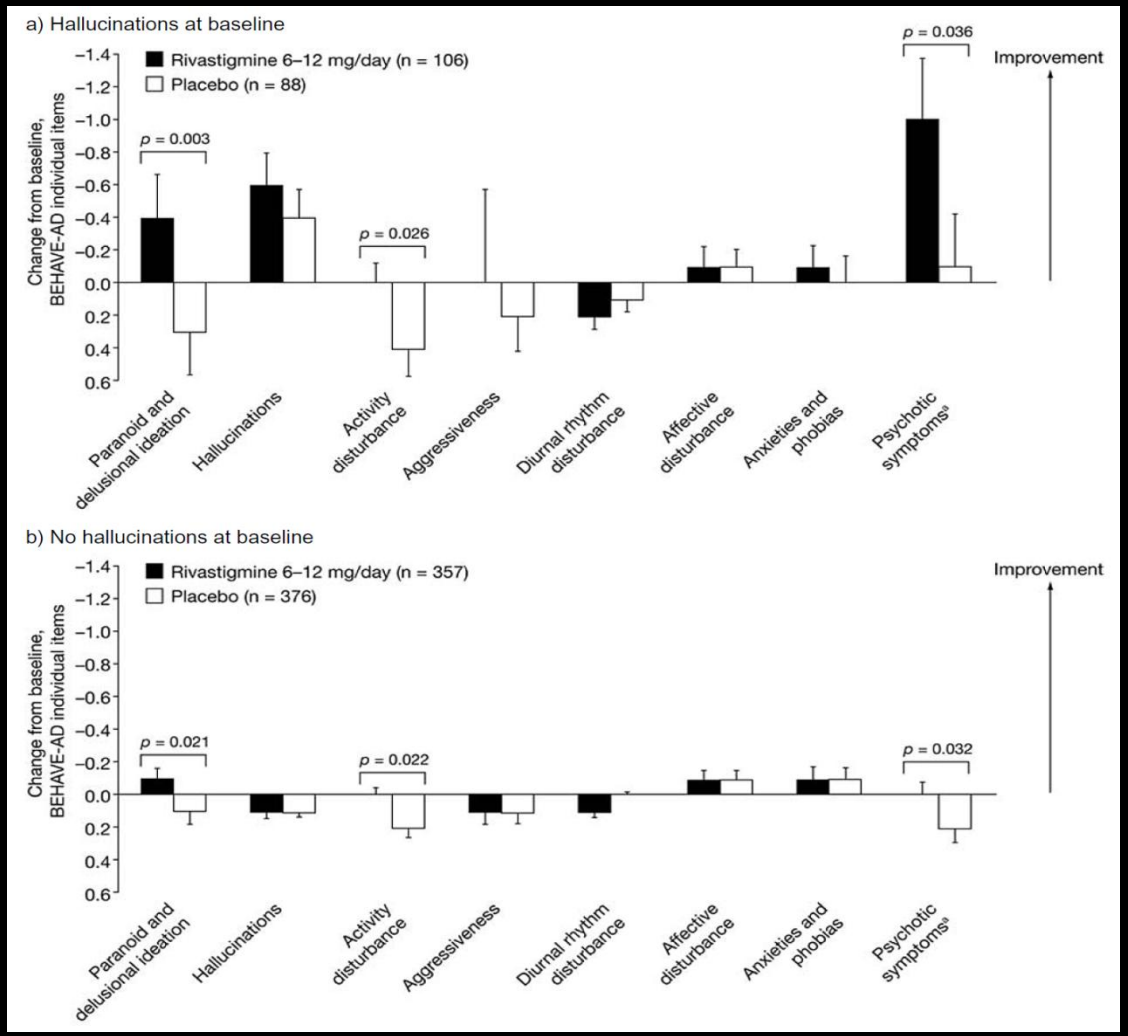
Table 4. Summary of NPI scores at baseline and post treatment in studies of rivastigmine

STUDY	DURATION (WEEKS)	MEAN BASELINE NPI SCORE			MEAN CHANGE IN NPI SCORE FROM BASELINE		NPI SCORE CHANGE RELATIVE TO PLACEBO AFTER TREATMENT	P
		RIV		PLACEBO	RIV	PLACEBO		
Winblad *et al.*, 2007	26	9.5 mg	13.9	14.9	−1.7	−1.7	0.0	ns
		12 mg	15.1		−2.3		0.5	ns
		17.4 mg	15.1		−2.2		0.6	ns
Ballard *et al.*, 2005	26	NPI not used, CMAI was primary outcome measure.						ns

RIV = rivastigmine; ns = not significant.

Effects of Rivastigmine in Alzheimer's Disease Patients with and Without Hallucinations

Jeffrey Cummings[a,*], Murat Emre[b], Dag Aarsland[c], Sibel Tekin[d], Nalina Dronamraju[d] and Roger Lane[d]



Efficacia nel ridurre

E nel prevenire insorgenza

Journal of Alzheimer's Disease 20 (2010) 301–311

Cost savings as a result of preventing cognitive decline

Il rallentamento del declino cognitivo e funzionale ha un impatto di tipo economico più marcato nelle fasi moderato-severe piuttosto che in quelle lievi della malattia di Alzheimer.

Farlow, M. R. Neurology 2005;65:S1-4S

Il trattamento con Ache-i nella demenza moderata-severa

- Tutti gli studi sono a 24-28 settimane
- un rallentamento significativo nel declino funzionale nelle attività strumentali e in quelle di base rispetto ai pazienti con placebo
- minor tempo di assistenza dedicato dai caregivers e ad un minor livello di stress.
- tollerabilità buona del trattamento

il trattamento farmacologico
nel lungo termine
e
nelle fasi più avanzate della demenza
richiede

un approccio individualistico

Quando interrompere il trattamento?

Problema aperto e dibattuto

(effetti collaterali?…Richiesta del parente?)

La decisione deve essere basata su una attenta valutazione del singolo paziente nel proprio *contesto clinico, familiare ed assistenziale*

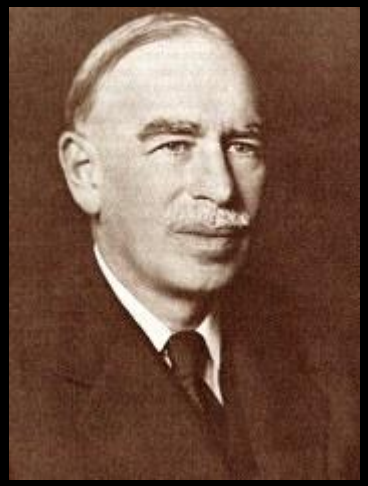
PROBLEMI APERTI

- capire chi sono i responders (sottogruppi?)

In 15 anni di UVA non abbiamo dati sui responders (se non personali o aneddotici), abbiamo una più solida aspettativa terapeutica quando si usa un antipsicotico che non quando si utilizza un AcheI

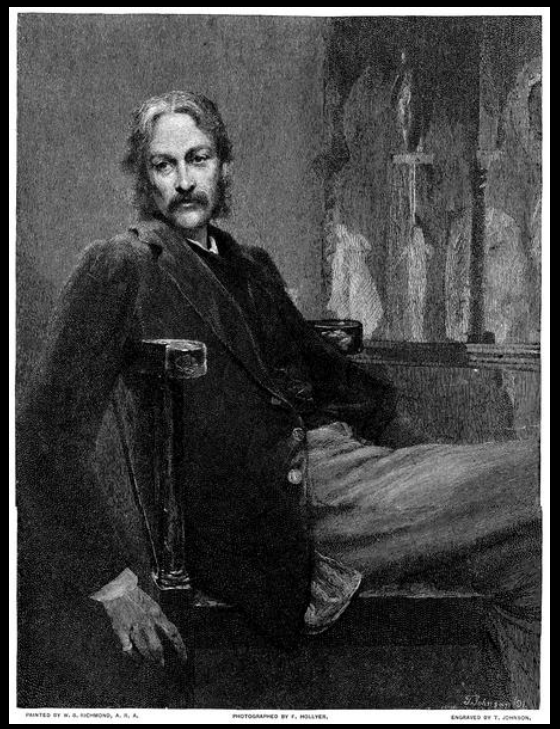
CONCLUSIONI

nonostante le evidenze in trials clinici resta ancora un criterio soggettivo valutare se trattare ancora un paziente in fase avanzata, se continuare il trattamento anche di fronte ad un peggioramento della cognitività o dello stato funzionale
e/o comportamentale



John Maynard Keynes

Economista inglese, 1883-1946

> *Il lungo termine è una guida fallace per gli affari correnti: nel lungo termine siamo tutti morti.*

«Si utilizzano le statistiche come un ubriaco usa i lampioni: come supporto piuttosto che come illuminazione"
Andrew Lang (letterato scozzese)