

REGOLAMENTO PRESCRITTIVO CENTRI UU.VV.AA.

Modalità di arruolamento, di accesso alla prescrizione dei farmaci e di prescrizione

Le UU.VV.AA. sono state istituite con DM del 20 luglio 2000 pubblicato sul supplemento ordinario della G.U. n. 204 del 1 settembre 2000.

Nascono per la necessità di individuare delle unità funzionali in grado di utilizzare e coordinare varie competenze specialistiche per una corretta diagnosi e trattamento della demenza di Alzheimer e per garantire la massima accessibilità a tutti i pazienti interessati.

Durante i primi anni le UU.VV.AA. erano inquadrare nell'ambito del Progetto Cronos (Protocollo di Monitoraggio dei Piani di Trattamento farmacologico per la Malattia di Alzheimer).

Il Progetto prevedeva precise modalità di arruolamento, trattamento e monitoraggio della risposta e tollerabilità degli inibitori delle AChE.

Dal 31 marzo 2003 è cessata la obbligatorietà del monitoraggio delle attività ma restano immutate il funzionamento e le attività espletate dalle UU.VV.AA. nonché le modalità prescrittive e distributive dei farmaci previste dal Progetto Cronos (donepezil, rivastigmina, galantamina e dal mese di aprile 2009 la memantina) in tutte le loro formulazioni.

Ammissione al trattamento

I pazienti interessati sono inviati alle unità valutative dai medici di medicina generale sulla base di un sospetto diagnostico o sulla base di documentazione clinica, già disponibile, che faccia ritenere il paziente eleggibile per il trattamento.

Il medico di medicina generale, avendo contatti regolari con le persone anziane e con le loro famiglie é, infatti, in una situazione favorevole per riconoscere i segni precoci di malattia e per aiutare i familiari nella gestione assistenziale del paziente.

I principali criteri diagnostici per definire una probabile DA sono i seguenti:

a) Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:

- Demenza stabilita con esami e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE).
- Disturbi della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva (ad es. linguaggio o percezione).
- Progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva.
- Nessun disturbo della coscienza.
- Comparsa tra i 40 e 90 anni.
- Assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.

b) Criteri a supporto della diagnosi:

- Compromissione delle abilità motorie.
- Riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane.
- Storia familiare di disturbi simili.
- Quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

Modalità di accesso

Si accede all'U.V.A. distrettuale mediante prescrizione del MMG e prenotazione presso il CUP competente. In caso di non deambulazione del paziente è possibile richiedere visita domiciliare.

Prescrizione

I farmaci per la M. di Alzheimer sono prescritti unicamente ai pazienti con probabile DA di **grado lieve** con punteggio MMSE (corretto per età e scolarità) tra 21-26 (donepezil, rivastigmina, galantamina) o **moderato** con MMSE tra 10 e 20 (donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina).

La prescrizione è regolamentata dalla nota AIFA n.85 e avviene mediante Piano Terapeutico e prescritti tramite LIT-D (Libretto Terapeutico Individuale Demenze) ed erogati dalle Farmacie Territoriali dell' ASL .

La prescrizione avviene quando è formulata diagnosi di Malattia di Alzheimer con disturbi presenti da più di 6 mesi. L'Unità Valutativa ha il compito di effettuare la diagnosi o, eventualmente, di confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità secondo il MMSE (corretto per età e scolarità)

I pazienti con diagnosi confermata di probabile DA lieve-moderata sono valutati anche sul piano funzionale utilizzando specifiche scale quali le ADL e le IADL .

Programma terapeutico e valutazione della risposta

Nei casi eleggibili si inizia il trattamento con uno dei farmaci attualmente autorizzati in Italia.

La scelta del principio attivo è operata dallo specialista dell'UVA in base alle caratteristiche di gravità della demenza e alle variabili cliniche presentate dal paziente.

Il protocollo di monitoraggio del trattamento si propone una **valutazione in fasi successive** :

- **Precoce, a 1 mese**, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico.
- **Più avanzata, a 3 mesi**, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità.
- **Ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.**

Al di fuori delle visite previste presso le unità valutative, i pazienti saranno comunque seguiti regolarmente dai medici di medicina generale. I medici di medicina generale avranno il compito di sorvegliare, nell'ambito della normale gestione del paziente con DA, la comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse e di valutare l'andamento clinico del soggetto in collegamento con le unità valutative che verificano i risultati della terapia.

Criteri di cessazione del trattamento

Il trattamento deve, essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio all'MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Disturbi psicotici e comportamentali

I pazienti con DA che presentino disturbi psicotici e comportamentali potranno essere trattati con antipsicotici atipici previa raccolta di consenso informato. I farmaci sono prescritti tramite LIT-D (Libretto Terapeutico Individuale Demenza) ed erogati dalla Farmacia Ospedaliera. Il trattamento non può essere superiore ai due mesi e può essere prorogato eventualmente ogni due mesi tramite valutazione del paziente dallo specialista dell'UVA.

L'utilizzo dei farmaci antipsicotici nei pazienti affetti da demenza è regolamentato dall'AIFA (2006) stabilendo che:

- la prescrizione deve essere effettuata dai centri specialistici autorizzati, identificati dalle regioni, con la procedura di rimborsabilità da parte del SSN in regime di distribuzione diretta;
- il medico prescrittore deve acquisire il consenso informato previa informazione sul rischio di reazioni avverse.

Informazioni utili

U.V.A.	Specialista	Indirizzo	Numero Telefono
Distretto 12	Responsabile: De Angelis Antonio	Palazzo della salute Via Lamberti Caserta	Tel/Fax 0823445948 0823445437

Il Responsabile UVA distretto n. 12
(Dott. Antonio De Angelis)

Relazione sulla scelta dei farmaci prescrittivi

La storia naturale della Demenza di Alzheimer è multiforme, in quanto è prima di tutto storia clinica del soggetto malato, enormemente influenzata dal vissuto e dalle condizioni cliniche e sociali generali del singolo individuo.

Ogni tentativo di studiare e descrivere, spiegando in poche righe la storia clinica della malattia e generalizzando dei codici di comportamento gestionale e terapeutico, da sempre è risultato estremamente difficile. In questa prospettiva, la unicità del soggetto malato impone una valutazione specialistica accurata e personalizzata in grado di guidare al trattamento farmacologico e non.

La diffusione capillare delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA), grazie al Progetto CRONOS dal 2000 in poi, ha promosso in Italia una maggiore cultura della malattia e delle sue terapie. Le UU.VV.AA., attraverso una maggior conoscenza degli strumenti clinici e neuropsicologici, sono riuscite, infatti, a realizzare omogeneamente in questi anni diversi obiettivi, tra cui un accrescimento complessivo delle competenze diagnostiche, con un'anticipazione della stessa diagnosi, e un miglioramento delle capacità terapeutiche e assistenziali di un numero sempre più vasto di soggetti malati di demenza. Allo stesso tempo, la necessità di valutazioni su larga scala, frequentemente con mezzi e tempi insufficienti, ha evidenziato le lacune di batterie neuropsicologiche, spesso inadatte per lunghezza, scarsa adeguatezza al livello socio-culturale delle diverse realtà (innegabile la enorme distanza culturale riscontrata tra ambulatori con bacini di utenza prevalentemente cittadina e quelli a carattere prevalentemente rurale) e alla incapacità di cogliere differenze (anche clinicamente significative) nelle valutazioni longitudinali, sollecitando quindi la necessità di ricerca di nuovi test veloci e sensibili sia nello *screening* sia nel monitoraggio della storia della malattia. Importante ai fini della progressione e del monitoraggio della malattia è anche l'attenzione alla comorbilità e conseguente polifarmacoterapia dell'individuo malato: il maggior interessamento ai soggetti con demenza ha indubbiamente aumentato la sensibilità diagnostica portando in luce numerose condizioni di comorbilità, con conseguente necessità di nuovi trattamenti coesistenti, sottovalutando spesso, per mancanza di dati e/o di esperienza, le potenziali interazioni pericolose e l'azione, spesso misconosciuta, di alcuni farmaci di peggiorare lo stato cognitivo del soggetto.

Nel 2007 c'è stata la pubblicazione di nuove linee guida per la diagnosi precoce della Malattia di Alzheimer, che hanno individuato in alcune metodiche di neuroimaging e di laboratorio potenziali indici di riconoscimento della malattia in uno stadio ancora non di demenza conclamata.

Alla luce dell'esperienza delle UU.VV.AA., la migliore metodica per monitorare la reale storia naturale della malattia è rappresentata dalla possibilità di raccogliere i dati di valutazioni cliniche accurate e incentrate sulla "cura globale" della persona malata, senza tralasciare il confronto con il *caregiver* e il suo sostegno, non limitate al solo momento diagnostico iniziale, ma protrate il più a lungo possibile attraverso i molteplici strumenti della valutazione clinica tradizionale (anamnesi, esame obiettivo), multidimensionale e neuropsicologica.

Tutti i trattamenti attualmente disponibili sono di tipo sintomatico (ovvero in alcuni soggetti si sono dimostrati capaci di alleviare i sintomi della demenza). Non disponiamo, invece, di trattamenti farmacologici in grado di modificare la storia naturale della malattia.

Nell'ambito del trattamento dei disturbi cognitivi, i farmaci attualmente autorizzati sono, gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina e rivastigmina) e memantina. Il presupposto teorico dell'impiego dei primi risiede nel riscontro in alcune demenze (tra cui la Malattia di Alzheimer (AD) e la demenza associata a Malattia di Parkinson (PDD)) di un *deficit* a livello cerebrale di acetilcolina, che viene parzialmente compensato dall'inibizione farmacologica dell'enzima di degradazione del neurotrasmettitore. La revisione sistematica della Cochrane ha dimostrato che i 3 farmaci sono ugualmente efficaci nel trattamento dell'AD; per quanto concerne la tollerabilità, invece, donepezil appare superiore a rivastigmina. Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi sono indicati (FDA 1996, EMEA 1997, AIFA 2003) nell'AD lieve e moderata. Rivastigmina ha recentemente ottenuto l'indicazione anche per la PDD. In Italia tali farmaci vengono rimborsati dal

Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Il presupposto teorico all'impiego di memantina è l'eccitotossicità (ovvero il fenomeno di apoptosi secondario all'aumento del calcio intracellulare, dovuto all'eccessiva stimolazione dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) da parte del glutammato): memantina agisce da antagonista non-competitivo dei recettori NMDA. La revisione sistematica della Cochrane su memantina conclude che il farmaco riduce il declino cognitivo e funzionale nella forma moderata-severa di AD ed è generalmente ben tollerato. Memantina è indicata (EMA 2002 e 2005; FDA 2003) nell'AD moderata-severa. Una recente revisione sistematica ad opera dell'*American College of Physician* finalizzata a delineare linee guida operative sulla terapia farmacologica dei disturbi cognitivi della demenza ha sottolineato alcune rilevanti questioni relative alle conoscenze sui trattamenti attualmente disponibili, quali: la discrepanza tra gli effetti statisticamente significativi e quelli clinicamente rilevanti e l'esiguità di informazioni relative ai sottogruppi di pazienti che possono trarre maggior beneficio da tali trattamenti.

Il trattamento dell'aggressività e dei sintomi psicotici della demenza, usualmente si avvale dell'impiego dei farmaci antipsicotici (distinti in tipici ed atipici in base al meccanismo d'azione), i cui effetti derivano dalla riduzione della stimolazione dopaminergica. Una revisione sistematica della Cochrane sull'uso dell'antipsicotici atipici per il trattamento di aggressività e psicosi nell'AD conclude che olanzapina e risperidone sono efficaci nel ridurre l'aggressività, mentre risperidone è efficace nel ridurre i sintomi psicotici, ma entrambe sono associate a severi eventi avversi cerebrovascolari e alla comparsa di sintomi extrapiramidali. Una successiva sperimentazione in pazienti affetti da AD conclude che gli eventi avversi degli antipsicotici atipici superano i benefici nel trattamento di psicosi, agitazione ed aggressività.

Aloperidolo è l'unico antipsicotico tipico ad avere indicazione nella demenza; l'antipsicotico atipico clozapina ha indicazione nei disturbi psicotici della Malattia di Parkinson. Per tutti gli altri antipsicotici l'impiego nella demenza è *off-label* e subordinato, pertanto alla sottoscrizione di un consenso informato da parte del paziente o del suo legale rappresentante. Le agenzie regolatorie (FDA 2003 e 2005; EMA 2004) hanno emanato un'allerta sulla sicurezza degli antipsicotici atipici nella demenza (rischio di morte 1,6-1,7 volte maggiore nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo).

L'AIFA (2006) ha divulgato un comunicato in merito all'utilizzo dei farmaci antipsicotici nei pazienti affetti da demenza in cui si stabilisce che: 1) la prescrizione deve essere effettuata dai centri specialistici autorizzati, identificati dalle regioni, con la procedura di rimborsabilità da parte del SSN in regime di distribuzione diretta; 2) il medico prescrittore deve acquisire il consenso informato previa informazione sul rischio di reazioni avverse.

La demenza è una sindrome clinica caratterizzata da perdita delle funzioni cognitive e da sintomi non cognitivi, conosciuti comunemente come *Behaviouraland Psychological Symptoms of Dementia* (BPSD). I farmaci antipsicotici di prima e seconda generazione sono ampiamente utilizzati nel trattamento dei BPSD. Pochi sono gli studi controllati sull'efficacia e la tollerabilità di tali composti. Diversi *trial* clinici finora condotti con antipsicotici atipici nel trattamento dei BPSD in pazienti istituzionalizzati e per brevi periodi hanno evidenziato un notevole aumento del rischio di incidenti cerebrovascolari acuti ed della mortalità. Alla luce di tali evidenze si è ritenuto importante condurre uno studio osservazionale prospettico per contribuire a definire il profilo di rischio degli antipsicotici tipici e atipici, nel trattamento dei BPSD effettuato con il Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia Leonardo Donatelli, Centro di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi, Napoli.

Gli obiettivi dello studio sono stati:

- confrontare il profilo di rischio degli antipsicotici comparando le diverse classi di farmaci utilizzati;
- definire i fattori di rischio associati all'incidenza degli eventi avversi e identificare gruppi specifici di pazienti a rischio più elevato.

Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti con diagnosi di demenza e BPSD, assuntori di antipsicotici tipici o atipici. I soggetti sono stati reclutati presso i 90 Centri Specialistici UVA identificati dalla Regione Campania come esperti nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da demenza. Attraverso un questionario sono stati raccolti: dati sociodemografici, storia clinica, antipsicotico prescritto, durata del trattamento, dosaggi, tipo di demenza, fattori di rischio, patologie concomitanti, assunzione di altri farmaci, presenza e gravità dei singoli BPSD. Gli EI e le reazioni avverse sono definite in accordo alle definizioni dell'OMS. Lo studio è attualmente ancora in corso anche se è stata effettuata una prima analisi dei dati raccolti.

L'analisi dei dati preliminari mostra che i pazienti con demenza e BPSD, arruolati finora nello studio, sono 1.790. L'età media dei pazienti è di 79,9 anni. 951 pazienti sono affetti da Demenza di Alzheimer.

Agitazione, aggressività, allucinazioni, e delirio sono i più comuni sintomi comportamentali e psichici di demenza. Il 95% dei pazienti è in terapia con farmaci antipsicotici atipici: quetiapina (50%), il risperidone (23%) e l'olanzapina (19%).

I risultati di questo studio forniranno elementi utili alla determinazione del profilo rischio-beneficio dei farmaci antipsicotici in pazienti non istituzionalizzati affetti da demenza e BPSD.

Il Responsabile UVA distretto n. 12
(Dott. Antonio De Angelis)