



**REGIONE CAMPANIA  
A.S.L. CE**  
**30 MAR 2011**  
**UFFICIO PROTOCOLLO**  
 N. Prot. *1688 Fax*

**REGIONE CAMPANIA  
AZIENDA SANITARIA LOCALE CASERTA  
DISTRETTO SANITARIO n. 21**  
 (Santa Maria Capua Vetere - Casapulla - Curti - San Prisco - San Tammaro)

**Direttore Responsabile: Dott. Michele Plantadosi**

*Via Mazzocchi, Palazzo Zenith - 81055 S. Maria Capua Vetere (CE)*

**DIREZIONE RESPONSABILE**  
 Tel. 0823/891606 - Fax 0823/891639  
 e mail: [plantadosi.michele@virgilio.it](mailto:plantadosi.michele@virgilio.it)

Al Commissario Straordinario  
Dott. Paolo Menduni

Al Direttore UOC Controllo di gestione  
Dott. Michele Tari

Loro Sedi

ASL CASERTA Distretto n. 21 - S. MARIA C.V.	
IN ARRIVO	Prot. N° ..... del .....
IN PARTENZA	Prot. N° <i>3261</i> del .....

*30 MAR 2011*

Oggetto: documentazione di cui al decreto 15/2009.

Si trasmettono, in allegato e a mezzo fax, la relazione sulla scelta dei farmaci prescritti e la copia del regolamento prescrittivo. Gli altri flussi informativi perverranno alle SS. LL. entro il 15 aprile p.v., così come da Vs. nota n. 9044 del 14/03/2011.

Cordialmente.



Il Direttore Responsabile  
Dott. Michele Plantadosi

AZIENDA SANITARIA LOCALE CASERTA  
 DISTRETTO SANITARIO 21  
 Direttore Responsabile Dott. Michele Piantadosi  
 Via Mazzocchi, Palazzo Zenith - 81055 S. Maria Capua Vetere (CE)

Oggetto: **Unità Valutazione Alzheimer**  
**REGOLAMENTO RELATIVO ALLE MODALITÀ DI DIAGNOSI E TRATTAMENTO**  
**FARMACOLOGICO DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER**

Dal mese di ottobre 2010 è operativa presso il Distretto Sanitario 21 l'Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) affidata alla responsabilità del Dr. Alfredo Vitelli.

Come è noto, le U.V.A. furono istituite con DM del 20 luglio 2000 pubblicato sul supplemento ordinario della G.U. n. 204 del 1 settembre 2000. Nascevano 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 U.V.A. 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. Il monitoraggio avveniva attraverso una *Scheda di inizio trattamento*, compilata al momento dell'impostazione del piano terapeutico e una *Scheda per le visite successive*, compilata ad ogni visita presso l'unità. Le schede venivano inviate all'ASL di residenza dei pazienti e quindi al Dipartimento per la Valutazione dei medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità.

Dal 31/03/2003 è cessata l'obbligatorietà di compilazione e invio delle schede di valutazione dei pazienti. Restano immutate il funzionamento e le attività svolte dalle U.V.A.

Rimangono inalterate 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.

Le modalità di arruolamento, di accesso alla prescrizione e del monitoraggio della risposta e tollerabilità dei farmaci (Inibitori delle AChE e Memantina) della U.V.A. operante presso il Distretto Sanitario 21 dell'A.S.L. Caserta, avvengono in ottemperanza alle disposizioni Ministeriali e Regionali e sono di seguito esplicitate.

#### **Percorso per l'ammissione al trattamento**

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.

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 diagnosi o, eventualmente, di confermare una diagnosi precedente o 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 o le IADL.

I pazienti interessati sono inviati all'unità valutativa 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 è, 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 un 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 i 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).

**Programma terapeutico e valutazione della risposta**

Nei casi eleggibili al trattamento con inibitori delle colinesterasi, si inizia il trattamento con uno dei farmaci attualmente autorizzati in Italia.

La scelta del principio attivo è operata dallo specialista dell'U.V.A. 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:

- Presenza, a 1 mese, per una 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 (BPSD)**

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 dalle farmacie. Il trattamento non può essere superiore a due mesi e può essere prorogato eventualmente ogni due mesi tramite valutazione del paziente dallo specialista dell'U.V.A.

**Modalità di accesso all'U.V.A.**

La prima visita, su proposta del curante, va prenotata presso il CUP.

Anche i controlli successivi, con impegnativa del medico di base, vanno prenotati presso il CUP.

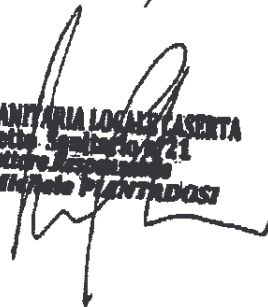
S. Maria Capua Vetere 30/03/2011

Il Responsabile U.V.A. DS 21

Dr. Alfredo Vitelli



AZIENDA SANITARIA LOCALE CASERTA  
Distretto Sanitario n° 21  
Direttore Responsabile  
Dott. Michele PANTADISI



## RELAZIONE SUI FARMACI NELLA M. DI ALZHEIMER

La demenza, una delle principali cause di disabilità e di disagio sociale per il mondo occidentale, rappresenta una priorità assistenziale la cui rilevanza, soprattutto in termini di costi sociali, è destinata ad aumentare nei prossimi anni a causa del progressivo invecchiamento della popolazione associato anche all'aumento dell'aspettativa di vita. Stime di prevalenza indicano che, rispetto al 2001, nei paesi dell'Europa Occidentale ci si dovrà aspettare un incremento del 43% del numero di persone affette da demenza entro il 2020, e del 100% entro il 2040. Considerando la malattia di Alzheimer o demenza di Alzheimer (DA) la più frequente tra le cause di demenza (43%-64%), il numero stimato di pazienti nella popolazione italiana ultrasessantacinquenne del 2001 è di 492.000 (range 357.000-627.000), con una prevalenza del 3,5% (IC 95% 2,5-4,5), mentre la sua incidenza è di 23,8 per 1000 anni/persona (IC 95% 17,3-31,7).

Gli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi (AChE) e la memantina sono gli unici farmaci approvati in Italia per il trattamento della DA. Attualmente gli inibitori dell'AChE presenti in commercio sono donepezil, rivastigmina e galantamina, con indicazione registrata nella DA di grado lieve-moderato. La memantina è registrata per il trattamento della DA "da moderata a grave". La premessa su cui si è basata l'introduzione in commercio di questi farmaci è stata la dimostrazione di una loro efficacia nel ritardare il declino cognitivo e funzionale associato alla DA, a fronte di un buon profilo di tollerabilità.

### Evidenze disponibili

Donepezil, rivastigmina e galantamina sono stati confrontati con il placebo in numerosi studi randomizzati controllati (RCT), inclusi in varie revisioni sistematiche. Non vi sono RCT che confrontino le diverse molecole di inibitori dell'AChE tra loro.

Recenti revisioni sistematiche hanno sintetizzato i risultati degli RCT che hanno confrontato donepezil e placebo. Rispetto al placebo il donepezil somministrato al dosaggio di 5 o 10 mg/die per periodi che vanno da 3 a 12 mesi produce un miglioramento cognitivo statisticamente significativo. Utilizzando il Mini Mental State Examination (MMSE, punteggio massimo 30 punti) la differenza osservata è di 1,8 punti a favore del donepezil, mentre utilizzando la sezione cognitiva della scala a 70 punti Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) si osserva un miglioramento di 2,0 o 3,1 punti (rispettivamente con 5 e 10 mg/die per 24 settimane). Il quadro clinico globale valutato mediante la scala a 7 punti Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC plus) migliora di circa 0,5 punti. Gli effetti avversi più frequenti associati all'uso del donepezil sono di tipo colinergico: diarrea e nausea. L'interruzione della terapia a causa degli effetti avversi è significativamente maggiore tra i trattati con donepezil rispetto a quelli con placebo, mentre la frequenza di eventi avversi gravi non differisce significativamente.

Lo studio AD 2000, finanziato dal servizio sanitario britannico, merita una considerazione particolare in quanto ha il follow-up più lungo mai realizzato nei pazienti affetti da AD in trattamento con inibitori dell'AChE (3 anni), ed è uno dei pochi RCT pubblicati ad avere considerato come outcome primario il rischio di istituzionalizzazione. Dei 565 pazienti affetti da AD di grado lieve-moderato, 282 sono stati assegnati a trattamento con donepezil e 283 a placebo; 292 sono stati seguiti per 60 settimane e 111 fino a 114 settimane. I risultati mostrano che il rischio di istituzionalizzazione dei pazienti sottoposti a trattamento con donepezil non differisce significativamente da quello dei pazienti del gruppo placebo (rischio relativo 0,97; IC 95% 0,72-1,30 p: 0,80). Anche combinando il rischio di istituzionalizzazione e di progressione della disabilità non sono state osservate differenze significative tra donepezil e placebo (rischio relativo 0,96; IC 95% 0,74-1,24 p: 0,70). Anche per gli altri outcome considerati dallo studio (sintomi comportamentali, psicopatologia dei caregiver, costo assistenziali, tempo non retribuito impiegato dai caregiver per l'assistenza al malato, eventi avversi o decessi, dosi diverse di donepezil) non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo. I pazienti in trattamento con donepezil hanno mostrato nelle prime 12 settimane un miglioramento medio di 0,9 punti del MMSE e di 1 punto della scala funzionale Bristol Activities of Daily Living (BADLS). Successivamente entrambi i gruppi (donepezil e placebo) hanno mostrato un ritmo analogo di peggioramento nel tempo. Durante lo studio, 167 pazienti hanno sospeso in cieco il trattamento con donepezil senza mostrare particolari problemi dopo l'interruzione. Gli autori dello studio hanno inoltre effettuato una valutazione economica mostrando che, nell'ambito del servizio sanitario britannico, la terapia con donepezil non produce sostanziali riduzioni dei costi assistenziali per i pazienti con DA: In sostanza lo studio ha confermato i risultati dei precedenti RCT sugli inibitori dell'AChE, dimostrando che l'uso di donepezil produce un miglioramento dei punteggi delle scale cognitive, ma ha messo in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e la costo-efficacia del farmaco.

Una revisione sistematica Cochrane 14 aggiornata al 2003 ha analizzato i risultati di 8 RCT (pubblicati e non) sulla rivastigmina. Rispetto al placebo il farmaco somministrato a dosi di 6-12 mg/die produce, al termine di un follow-up di 26 settimane, un miglioramento cognitivo quantificabile in 2,1 punti alla ADAS-Cog e un miglioramento funzionale pari a 2,2 punti della Progressive Disability Scale (PDS) nella attività della vita quotidiana. Nausea e vomito sono gli effetti avversi più comunemente associati alla terapia, e causano il 9% in più di sospensione del trattamento rispetto al placebo. Per quanto riguarda la galantamina, una revisione sistematica che ha incluso 8 trial, di cui 6 pubblicati, mostra un

miglioramento cognitivo (testato mediante la scala ADAS-Cog) e globale (scale CIBIC plus o CGIC) rispetto al placebo a dosi comprese tra 16 e 36 mg/die in soggetti con DA di grado lieve-moderato. L'effetto sulla sfera cognitiva sembra aumentare con la durata del trattamento, che tuttavia negli studi considerati non supera i 6 mesi. Fino al 20% dei pazienti trattati con galantamina presenta effetti avversi di tipo colinergico, che causano più frequentemente dei placebo sospensione della terapia.

Gli studi che dimostrano l'efficacia della memantina in soggetti con DA di entità moderata sono recenti (Peskind et al., 2006; Backhine, 2007; Porsteinsson et al., 2008). In questi studi le scale di valutazione coprono sia il dominio cognitivo che quello funzionale. Lo studio di Peskind et al. (2006) ha mostrato un vantaggio della memantina sul placebo sia per le scale cognitive che per quella funzionale. Analogamente, le indagini di Backhine (2007) hanno evidenziato una risposta significativa in ambito cognitivo e funzionale, mentre la valutazione di Porsteinsson et al. (2008) ha offerto un vantaggio del farmaco che però non è risultato significativo. In tutte e tre le indagini condotte la sicurezza della memantina è apparsa soddisfacente.

**Implicazioni cliniche dei recenti risultati**

Tra i pazienti affetti da DA la percentuale attesa dei responder alla terapia con inibitori dell'ACHE o con memantina, intesi come individui che mostrano un qualsiasi miglioramento accertabile mediante una scala clinica globale, è circa del 10%.



**AZIENDA SANITARIA LOCALE CASERTA**  
 Distretto Sanitario n°21  
 Direttore Responsabile  
**Dot. Michele PIANTADOSI**

