

Si ricorda, a tal proposito, che la malattia di Alzheimer può essere suddivisa nei seguenti stadi di gravità: lieve (MMSE 21-26), moderato (MMSE 10-20), moderatamente grave (MMSE 10-14) e grave (MMSE <10). La Nota 85 autorizza la prescrizione degli inibitori dell'AChE (donepezil, rivastigmina e galantamina) per la DA lieve e moderata, e della memantina per la DA solo di grado moderato. Poiché non vi è modo di individuare in anticipo i pazienti che risponderanno alla terapia, una possibile strategia prescrittiva – adottata dall'Agenzia Italiana del Farmaco e da altre istituzioni estere, come il britannico National Institute for Clinical Excellence (NICE) – consiste nel decidere la prosecuzione del trattamento sulla base della risposta clinica a 3 mesi: solo i pazienti che dopo 3 mesi di trattamento non peggiorano o mostrano un miglioramento del punteggio MMSE rispetto alla baseline saranno candidabili a continuare la terapia con inibitori dell'AChE.

Pur senza togliere importanza alla scelta di strumenti idonei a monitorare lo stato cognitivo e funzionale, l'aspetto sostanziale da considerare quando si interpretano i risultati degli studi sugli inibitori dell'AChE e sulla memantina nella DA riguarda la rilevanza clinica delle differenze osservate. Tutti gli RCT pubblicati, eccetto pochi tra cui lo studio AD 2000, hanno considerato come outcome primario una variazione del punteggio di scale cliniche che consentono quantificazioni formali di deterioramento cognitivo, globale o funzionale. Questa scelta nasce dal fatto che, per ottenere l'approvazione di un farmaco come agente antidemenza, la Food and Drug Administration americana richiede la dimostrazione di una differenza significativa rispetto al placebo, utilizzando una delle suddette scale. Come già accennato in precedenza, non è tuttavia chiaro se ai miglioramenti rilevati mediante questi outcome surrogati corrisponda un beneficio anche su misure di esito più rilevanti per i pazienti con DA.

La valutazione critica delle prove di efficacia che hanno promosso gli inibitori dell'AChE e la memantina all'attuale ruolo nella terapia della DA insieme con le più recenti revisioni sistematiche e studi clinici portano a dover tenere conto che:

- rispetto al placebo, nei pazienti affetti da DA, la terapia disponibile produce benefici cognitivi e funzionali di modesta entità;
- questi benefici non hanno ricadute su esiti clinicamente e socialmente più rilevanti, come il rischio di istituzionalizzazione, la progressione della disabilità e il carico assistenziale per i caregiver;
- la percezione di efficacia che ha portato alla registrazione e alla rimborsabilità di queste molecole è nata dalle conclusioni positive di singoli RCT i cui risultati potrebbero essere stati distorti a favore degli inibitori dell'AChE in conseguenza di discutibili scelte metodologiche riguardanti il disegno dello studio e l'analisi dei dati.

#### Particolari avvertenze

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari :

- a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
- a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la decisione sulla eventuale prosecuzione del trattamento oltre i tre mesi dovrà essere basata sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato mediante MMSE e l'esame clinico; l'andamento clinico nei primi mesi di terapia è fortemente indicativo dell'andamento a più lungo termine;
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che 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 MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Le Unità di Valutazione Alzheimer dovranno garantire :

- la capacità di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacità di mantenere un contatto ed una interazione costante con il medico di Medicina Generale in modo da assicurare la continuità dell'assistenza sanitaria al paziente.

Per la diagnosi di probabile DA si suggeriscono i seguenti criteri NINCDS-ADRDA:

- a) Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:
  - demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE) e confermata dalla somministrazione di test neuropsicologici;
  - deficit in due o più funzioni cognitive;
  - 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:
  - progressivo deterioramento di specifiche funzioni cognitive quali linguaggio (afasia), capacità motoria (aprassia) e percezione (agnosia);
  - riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane;
  - storia familiare di disturbi simili;
  - eventuale quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

