



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

LA GERIATRIA IN EMILIA ROMAGNA 2017

La demenza e l'ospedale

CONVEGNO CONGIUNTO SIGG – SIGOT – AGE - AIP
REGIONE EMILIA ROMAGNA

Il trattamento della persona con demenza in Ospedale
Focus sul trattamento farmacologico dei disturbi cognitivi e comportamentali

Dr. Mirco Vanelli Coralli
AUSL di Bologna – Geriatria Bentivoglio

Trattamento farmacologico dei disturbi cognitivi e comportamentali

Disturbi cognitivi

- ❑ Inibitori delle colinesterasi
 - Donepezil
 - Rivastigmina
 - Galantamina
- ❑ Memantina

Disturbi comportamentali

- ❑ BDZ
- ❑ Antidepressivi
- ❑ Antipsicotici tipici e atipici
- ❑ Trazodone
- ❑ Stabilizzatori di membrana

Razionale d'uso degli inibitori delle colinesterasi e della memantina

- Nella malattia di Alzheimer è stato dimostrato una rilevante **riduzione di attività colinergica corticale** accompagnata a perdita neuronale nel nucleo basale di Meynert, principale fonte di proiezioni colinergiche corticali.
- Il glutammato è il principale **neurotrasmettitore eccitatorio** del SNC
- L'azione del glutammato è mediata dal recettore N-metil-D-aspartato (**NMDA**)
- La attivazione patologica del glutammato è considerato alla base di processi degenerativi cronici
- Il farmaco **Memantina** bloccando i recettori cerebrali NMDA, riduce la neurotossicità indotta dal glutammato

DONEPEZIL	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA
Inibitore reversibile della acetilcolinesterasi isoforma G4.	Inibitore pseudo-irreversibile della acetilcolinesterasi isoforma G1 e della butirrilcolinesterasi.	Inibitore reversibile della acetilcolinesterasi isoforma G4. Attività di modulazione dei recettori nicotinici presinaptici.
Via di somministrazione orale. Assorbimento influenzato poco o per nulla dal cibo.	Via di somministrazione orale (influenzata dal cibo) e transdermica.	Via di somministrazione orale. Assorbimento non influenzato dal cibo.
Emivita plasmatica di circa 70 ore.	Emivita plasmatica di circa 1 ora per la formulazione orale.	Emivita plasmatica media di 7 ore.
Somministrazione giornaliera: Una volta preferenzialmente la sera dopo cena.	Somministrazione giornaliera: Due volte per la formulazione orale. Una volta al giorno per la formulazione transdermica.	Somministrazione giornaliera: Due volte.
Metabolismo epatico da parte del sistema citocromo P450 ed escrezione renale dei metaboliti.	Via di eliminazione renale (non viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450).	Metabolismo epatico parziale da parte del citocromo P450. Eliminazione renale per oltre il 90%.
Dosaggio terapeutico: 5-10mg/die.	Dosaggio terapeutico: 6-12mg/die formulazione orale. 4,6 -9,5-13,3mg/die formulazione transdermica.	Dosaggio terapeutico: 8-16-24mg/die.

Potenziali effetti indesiderati degli inibitori delle acetilcolinesterasi (AChE-I)

❑ **Gastrointestinali**

dispepsia, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, ulcera peptica, iporessia e calo ponderale.

❑ **Cardiovascolari**

sincope, ipotensione ortostatica, bradicardia, ipertensione arteriosa

❑ **Respiratori**

broncospasmo

❑ **Muscolari**

crampi muscolari, aumento del tono muscolare, astenia

❑ **Urogenitali**

infezione delle vie urinarie, incontinenza urinaria

❑ **Cutanei**

eruzione cutanea, prurito

❑ **Neurologici e comportamentali**

cefalea, vertigini, tremori, sonnolenza e confusione mentale, insonnia, incubi, convulsioni, agitazione, aggressività, allucinazioni

❑ **Aumento delle secrezioni**

Rinite, lacrimazione, scialorrea, sudorazione

Memantina

Farmacocinetica

- ❑ Antagonista non competitivo dei recettori del glutammato NMDA
- ❑ L'assorbimento non è influenzato dal cibo
- ❑ L'eliminazione avviene per via renale
- ❑ Dosaggio terapeutico 20mg/die da raggiungere entro 4 settimane attraverso una titolazione progressiva a partire dal dosaggio iniziale di 5mg/die
- ❑ Evitare la associazione con altri antagonisti NMDA (amantadina, destrometorfano, L-DOPA, ranitidina).

Potenziali effetti indesiderati

- ❑ Vertigini
- ❑ Cefalea
- ❑ Stipsi
- ❑ Iperensione arteriosa
- ❑ Sonnolenza/insonnia
- ❑ Allucinazioni, delirio paranoide
- ❑ Confusione mentale
- ❑ Instabilità posturale
- ❑ Depressione

Nota 85

- La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA), individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata a:

pazienti con **malattia di Alzheimer**

di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26

Donepezil – Rivastigmina - Galantamina

di grado moderato, con MMSE tra 10 e 20

Donepezil – Rivastigmina – Galantamina – Memantina

- Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.

Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia: 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 rimborsabilità del trattamento oltre i 3 mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità

Criteria di applicazione della nota AIFA 85

Revisione Ottobre 2009

Criteria di esclusione dalla terapia

- ❖ Diagnosi di demenza diversa dalla malattia di Alzheimer probabile
- ❖ Durata di malattia inferiore a sei mesi
- ❖ Demenza severa (CDR = 0 superiore a 3 oppure MMSE inferiore a 10)
- ❖ Insufficienza epatica grave
- ❖ Ulcera gastrica o duodenale attiva
- ❖ Asma bronchiale o grave insufficienza respiratoria
- ❖ Scompenso cardiaco in atto o altre cardiopatie con disturbi della conduzione AV
- ❖ Epilessia
- ❖ Ictus in atto o lesioni cerebrali focali estese
- ❖ Nota ipersensibilità ai colinomimetici/memantina

Effetti cardiaci degli anticolinesterasi

- ❑ Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study.

Gill SS, Anderson GM et.al. Arch Intern Med. 2009; 169: 867-73

Studio di popolazione retrospettivo

Soggetti con demenza residenti al domicilio

20.000 soggetti trattati con AchI vs 60.000 soggetti non trattati

Valutazione della frequenza di eventi avversi sincope-correlati

Conclusioni: i soggetti in terapia con AchI avevano un rischio significativamente aumentato di ricoveri per bradicardia, impianto di PM, fratture di femore.

Criteria di applicazione della nota AIFA 85

Revisione Ottobre 2009

Criteria di interruzione del trattamento

- ❖ Scarsa tollerabilità
- ❖ Scarsa compliance
- ❖ In tutti i casi in cui, secondo il giudizio della unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia
- ❖ Il trattamento deve essere comunque interrotto quando il punteggio del MMSE è inferiore a 10 e se alla sospensione della terapia non vi sono bruschi peggioramenti clinico-cognitivi.
- ❖ Inoltre il trattamento va interrotto se, dopo almeno tre mesi di terapia alla dose più elevata tollerata non vi sono effetti clinicamente dimostrabili nelle funzioni cognitive, nello stato funzionale o sui sintomi comportamentali.

Terapia farmacologica della malattia di Alzheimer evidenza scientifica.

- Linee guida per il trattamento della malattia di Alzheimer dell' **Associazione Italiana di Psicogeriatra** (Drugs & Aging **2005**, Vol.22, Supplemento 1 (pp.40) ISSN: 1170-229X)
- Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Review). Birks J. **The Cochrane Library 2009**, Issue 1.
- **EFNS guidelines** for the diagnosis and management of Alzheimer's disease (European Journal of Neurology, **2010**, 17: 1236-1248)
- **NICE** (National Institute for Health and Clinical Excellence). Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Review Marzo **2011**.

Inibitori delle colinesterasi nella malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato

- Diversi studi clinici controllati e randomizzati in doppio cieco vs placebo (10 trials sulla AD da lieve a moderata – 1 trial sulla AD moderata) hanno dimostrato effetti positivi su:

Funzioni cognitive (-2.7 punti in media alla ADAS-Cog Scale).

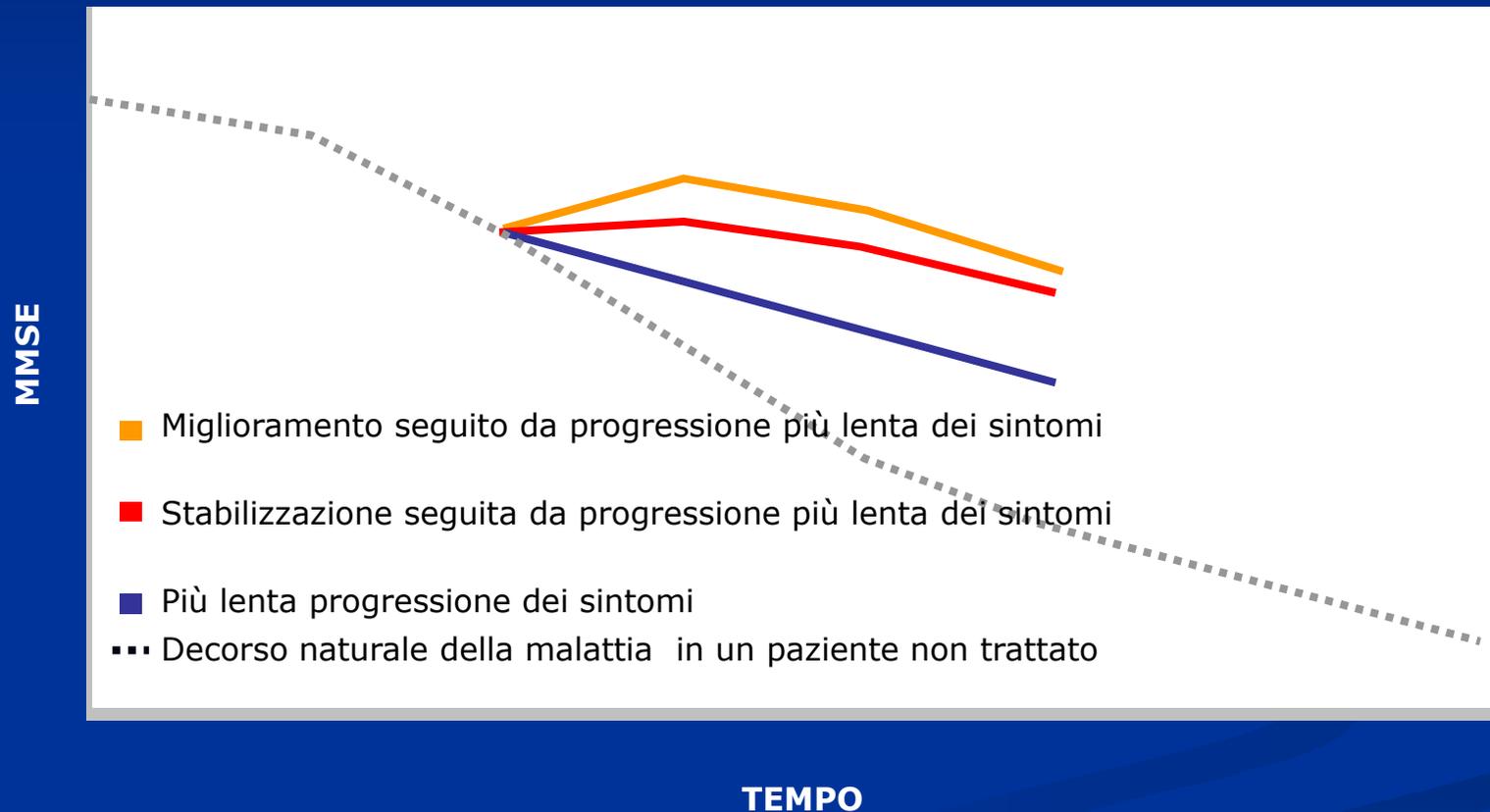
Stato funzionale (misure di ADL).

Aspetti comportamentali : riduzione dei BPSD in modo particolare disturbi psicotici e apatia, depressione, meno chiari sono gli effetti sulla agitazione.

Stato clinico generale (impressione clinica di miglioramento rilevata dal medico e dal care - giver).

- Gli effetti del trattamento farmacologico sono comunque di lieve entità.

Possibili risposte al trattamento con IACHE nella demenza di Alzheimer



- Studi in aperto suggeriscono che pazienti che non tollerano o non rispondono ad un farmaco possono trarre beneficio dall'utilizzo di un'altra molecola (**switch therapy**).
- La efficacia di Donepezil, Rivastigmina e Galantamina è sostanzialmente sovrapponibile.
- Esiste un solo studio randomizzato in doppio cieco che confronta il Donepezil vs Rivastigmina fino a due anni: non c'è evidenza di differenza tra le due molecole sulle funzioni cognitive e sulle alterazioni funzionali e comportamentali.
- La terapia deve essere iniziata il più precocemente possibile, compatibilmente con le difficoltà di una corretta diagnosi differenziale, e si raccomanda di raggiungere e mantenere, dopo un adeguato periodo di titolazione, la dose terapeutica più elevata, se tollerata:
Donepezil 10mg/die - Galantamina 24mg /die - Rivastigmina 6-12mg/die
- La formulazione transdermica di Rivastigmina al dosaggio iniziale di 4.6mg/24 ore e successivi di 9.5mg/24 ore e 13,3mg/24 ore consente di raggiungere dosaggi più elevati, e meglio tollerati rispetto alle capsule.

NICE: Review Marzo 2011

- I tre inibitori delle acetil-colinesterasi Donepezil, Galantamina e Rivastigmina sono raccomandati come possibilità terapeutica nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata.
- AChE-I determinano piccoli ma documentati benefici sugli outcomes cognitivi, funzionali e globali.
- La opzione terapeutica degli AChE-I è “*cost-effective*”
- Spesso determinano qualche beneficio in outcomes comportamentali ma l'evidenza scientifica al riguardo è ancora incompleta.
- AChE-I non rallentano la progressione della malattia, non hanno effetto sulla sopravvivenza.
- Il NICE pone seri dubbi in merito alla appropriatezza dell'utilizzo del MMSE score per valutare la severità della malattia e la risposta alla terapia sintomatica.

AChE-I e malattia di Alzheimer di grado severo: alcune evidenze scientifiche

Alcuni RCTs hanno documentato risultati positivi anche in pazienti con MMSE inferiore a 10.

- ❑ Donepezil for nursing home patients with dementia: a reinterpretation of the evidence... **Tariot PN, Cummings JL, Katz IR et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. **Journal of the American Geriatrics Society 2001;49:1590-9.**
- ❑ Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. (Feldman.H , Gauthier S. et al **Neurology 2001a; Vol.57, issue 4: 613-20**)

- ❑ Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on care-giver burden.
(Feldman.H , Gauthier S. et al *Journal of the American Geriatrics Society* 2003;51:737-744).
- ❑ Efficacy of Rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease A. Burns, R. Spiegel and P. Quarg *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19: 243-249
- ❑ Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease S. E. Black et al - *Neurology* 2007; 69: 459-469
- ❑ Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial.(Burns A, Bullock R. et al. *Lancet Neurology* 2009; 8: 39-47)

Effectiveness of Donepezil Therapy in Advanced Alzheimer's Disease
Winblad Bengt *European Psychiatric Review*, 2009;2(1):53-5

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive, degenerative disease. In the advanced stages, cognitive and functional abilities become compromised to the extent that most patients require total, full-time care, usually in specialised nursing homes. Loss of cognition affects functional autonomy, which is gradually lost, and psychiatric and behavioural symptoms often become problematic for both patients and their carers/families. The cholinesterase inhibitor donepezil is licensed for the treatment of mild to moderate AD in many regions worldwide, with the indication expanded to encompass severe AD in eight countries: the US, Canada, Japan, Australia, India, New Zealand, Thailand and the Philippines. Approval for use in severe AD was granted by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2006 on the basis of strong evidence from the Swedish Nursing Home Severe AD study. In total, three prospective randomised clinical trials of donepezil in severe AD have now been conducted and a subanalysis of a fourth study has provided additional information. Overall, these studies show that **donepezil treatment is associated with functional and cognitive benefits in patients with severe AD, although behavioural benefits were not consistently observed**. Donepezil was well tolerated; side effects were transient, mild to moderately severe and generally cholinergic in nature.

Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (**DOMINO-AD**) trial: secondary and post hoc analyses. **Lance Neurol** 2015; 14: 1171-81

- ❑ The results of the Domino Trial a well done, double-blind, discontinuation study, found that donepezil cessation (replaced by a placebo) in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease (MMSE < 12) was accompanied by a cognitive and functional decline, an increase in neuropsychiatric symptoms, and doubling of risk of care home admission in the year after discontinuation. **These results suggest cholinesterase inhibitors should be continued for people whose dementia has become severe.**

The Lancet Commissions – Dementia prevention, intervention, and care

Published online July 20, 2017.

La terapia con Rivastigmina è raccomandata al pari del Donepezil nel trattamento del complesso Parkinson-Demenza (PPD) mentre rappresenta la terapia di scelta nel trattamento della malattia a corpi di Lewy.

- Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies
J. Geriatr. Psychiatry Neurol 2004; 17: 164-71

- Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease.
N.England J Med 2004; 351: 2509 – 18.

Memantina nella malattia di Alzheimer

Trials clinici randomizzati a doppio cieco sulla efficacia della Memantina sul deficit cognitivo nella malattia di Alzheimer

AD moderato-severo	Trial clinico	Durata del trial	Dosaggio di Memantina	Misura cognitiva outcome	Efficacia di Memantina sulla misura out come
	Tariot et al. 2004 Donepezil associato a Memantina	24 settimane	20mg/die	SIB	Cambiamento statisticamente significativo
	Reisberg et al. 2003	28 settimane	20mg/die	SIB	Cambiamento statisticamente significativo
	Van Dyck et al. 2007	24 settimane	20mg/die	SIB	Cambiamento statisticamente significativo a 12 e 18 settimane

AD lieve-moderato	Trial clinico	Durata del trial	Dosaggio di Memantina	Misura cognitiva outcome	Efficacia di Memantina sulla misura outcome
	Peskind et al. 2006	24 settimane	20mg/die	ADAS-Cog	Cambiamento statisticamente significativo
	Porsteinsson et al. 2008 Memantina in associazione a donepezil, rivastigmina o galantamina	24 settimane	20mg/die	ADAS-Cog e MMSE	Nessuna differenza statisticamente significativa
	Bakchine e Loft 2008	24 settimane	20mg/die	ADAS-Cog	Cambiamento statisticamente significativo



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Cochrane review of memantine

Conclusions

Moderate to severe AD:

- Pooled data indicate a beneficial effect of memantine at 6 months on cognition, activities of daily living, and behaviour
- Supported by a significant improvement in the clinical impression of change
- Patients taking memantine appeared to be less likely to develop agitation

Mild to severe dementia (AD + VaD):

- Significant benefit of memantine on global impression, cognition, function and behaviour

Tolerability:

- Memantine is well tolerated and the incidence of adverse effects is low

Effetti della Memantina nella malattia di Alzheimer

- La Memantina determina piccoli effetti statisticamente significativi sulle **funzioni cognitive** nella AD di grado da moderato a severo.

I benefici cognitivi negli studi sulle forme AD da lieve a moderato sono meno evidenti.

- Gli effetti di Memantina su **outcome globali, ADL e comportamento** del paziente sono evidenti prevalentemente negli studi sulle forme moderato-severe di AD.

(Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus Group, et.al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 732-755).

- La **mono somministrazione** giornaliera produce gli stessi effetti della somministrazione due volte al giorno originariamente consigliata.

(Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomized, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 258-262).

- Sono stati documentati modesti effetti comportamentali in pazienti con MMSE inferiore a 20 relativamente ai seguenti sintomi:
 - **disturbi ideativi / agitazione / aggressività / irritabilità**
(Gautier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 537-545).

- Le evidenze scientifiche riguardo la utilità della associazione memantina/ AChE-I non sono conclusive (EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease).

- Memantina ha mostrato benefici significativi sui sintomi correlati al linguaggio in pazienti con AD da moderatamente grave a grave, rilevati con la scala SIB-L (Severe Impairment Battery – Language)
(Steven Ferris et al. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia* 5 (2009) 369-374)

NICE: Review Marzo 2011

- Memantina è raccomandata come possibilità terapeutica nel trattamento della malattia di Alzheimer moderata di pazienti che non hanno tollerato gli AChE-I o qualora siano presenti controindicazioni.
- Memantina è raccomandata come possibilità terapeutica nel trattamento della malattia di Alzheimer severa.
- La opzione terapeutica della Memantina è “*cost-effective*” nelle forme severe di AD.
- Memantina non rallenta la progressione della malattia di Alzheimer.
- Memantina offre benefici sintomatici in outcome cognitivi, funzionali, globali e comportamentali sebbene l’entità del beneficio rimanga non ben determinata.
- Il trattamento combinato con Memantina e AChE-I non dovrebbe essere raccomandato per insufficiente evidenza clinica.

Take home messages

- ❑ AChE-I e memantina sono gli unici farmaci indicati nel trattamento farmacologico della malattia di Alzheimer (clinical evidence).
- ❑ I benefici sintomatici sotto il profilo cognitivo, funzionale e comportamentale sono scientificamente documentati e statisticamente significativi se pure di lieve entità.
- ❑ I benefici sintomatici, se pure transitori, consentono comunque di ottenere una relativa stabilizzazione del profilo generale (**miglioramento della qualità di vita del paziente e del care giver**).
- ❑ Esiste un razionale scientifico per un utilizzo di AChE-I e memantina anche nella malattia di Alzheimer di grado severo.

- ❑ Restano da chiarire i rapporti costi-benefici nel trattamento dei disordini cognitivi severi.
- ❑ La decisione di iniziare una terapia farmacologica sintomatica deve essere individualizzata, tenendo conto degli outcome globali.
- ❑ In ogni caso la terapia non dovrebbe essere negata o interrotta semplicemente sulla base del cut off di un test cognitivo.
- ❑ AChE-I e memantina non sono raccomandati nelle demenze vascolari o frontotemporali.
- ❑ AChE-I non sono indicati nel trattamento del Mild Cognitive Impairment

The Lancet Commissions – Dementia prevention, intervention, and care

Published online July 20, 2017.

Cluster dei sintomi comportamentali e psichici nella demenza (BPSD)



Modello 1 – Pz con AD (Cheng et al., 2012)

*PROBLEMI
COMPORTAMENTALI*

Irritabilità
Disinibizione
Agitazione
Aggressività

PSICOSI

Deliri
Allucinazioni

DISTURBI DELL'UMORE

Depressione
Ansia
**Disturbi sonno e
appetito**
Apatia

Modello 2 – Pz con AD (Canevelli et al., 2013)

*PROBLEMI
COMPORTAMENTALI*



PSICOSI

DISTURBI DELL'UMORE

Trazodone

Meccanismo di azione

- ❑ Inibisce debolmente la ricaptazione della 5-HT (**effetto antidepressivo**)
- ❑ Ha una attività antagonista sui recettori 5-HT 2a (**effetto ansiolitico**)
- ❑ Ha un metabolita attivo (m-CPP) che agisce come agonista serotoninergico
- ❑ Possiede **attività adrenolitica** (blocco dei recettori alfa1-noradrenergici)
- ❑ Possiede attività bloccante dei recettori istaminici.
- ❑ L'attività anticolinergica è debole

Trazodone

Farmacocinetica

- ❑ Rapido e completo assorbimento per os
- ❑ Emivita plasmatica 6-13 ore, prolungata nell'anziano
- ❑ Metabolismo epatico ed escrezione renale
- ❑ Effetti collaterali: **sedazione**, **ipotensione** ortostatica, **bradicardia**, aritmie ventricolari (rare).

Confezioni

cp divisibili 50-100mg

cp divisibili 75-150mg rilascio prolungato

gocce 60mg/ml (1gtt=2mg)

Fiale uso IM 50mg

Contramid cp 150-300mg rilascio prolungato

Razionale d 'uso del Trazodone nel paziente anziano con disturbi comportamentali associati a demenza

- ❑ Non è controindicato nel glaucoma.
- ❑ Non induce fenomeni di tipo extra-piramidale.
- ❑ E' generalmente ben tollerato nella ipertrofia prostatica, in condizioni di insufficienza renale o epatica, in caso di stipsi e nei pazienti affetti da BPCO.
- ❑ Non ha i limiti che caratterizzano le BDZ
- ❑ E' un farmaco multifunzionale in quanto manifesta azioni farmacologiche cliniche differenti in base al dosaggio utilizzato.
- ❑ La dose di farmaco per il singolo paziente deve comunque essere gradualmente titolata.

Indicazioni del Trazodone nei BPSD

Insonnia	Agitazione Aggressività	Sundowning	Ansia associata a depressione
<p>Terapia di prima scelta sia a breve che a lungo termine</p> <p>Range terapeutico 25-75 mg (150mg)</p> <p>Può essere utilizzato in associazione a BDZ</p> <p>Neurolettico sedativo (Promazina)</p>	<p>Terapia di prima scelta sia a breve che a lungo termine (agitazione moderata)</p> <p>Range terapeutico 10-75mg 3volte/die</p> <p>Terapia di seconda scelta nella agitazione severa/aggressività</p>	<p>Terapia di prima scelta sia a breve che a lungo termine</p> <p>Range terapeutico 10-25mg (fino a 100-150mg) da somministrare un'ora prima della comparsa dei sintomi</p>	<p>Terapia di prima scelta nel lungo termine</p> <p>Valida alternativa alle BDZ nella terapia acuta</p>

Classificazione degli Antipsicotici

Antipsicotici Tipici (1° Generazione)

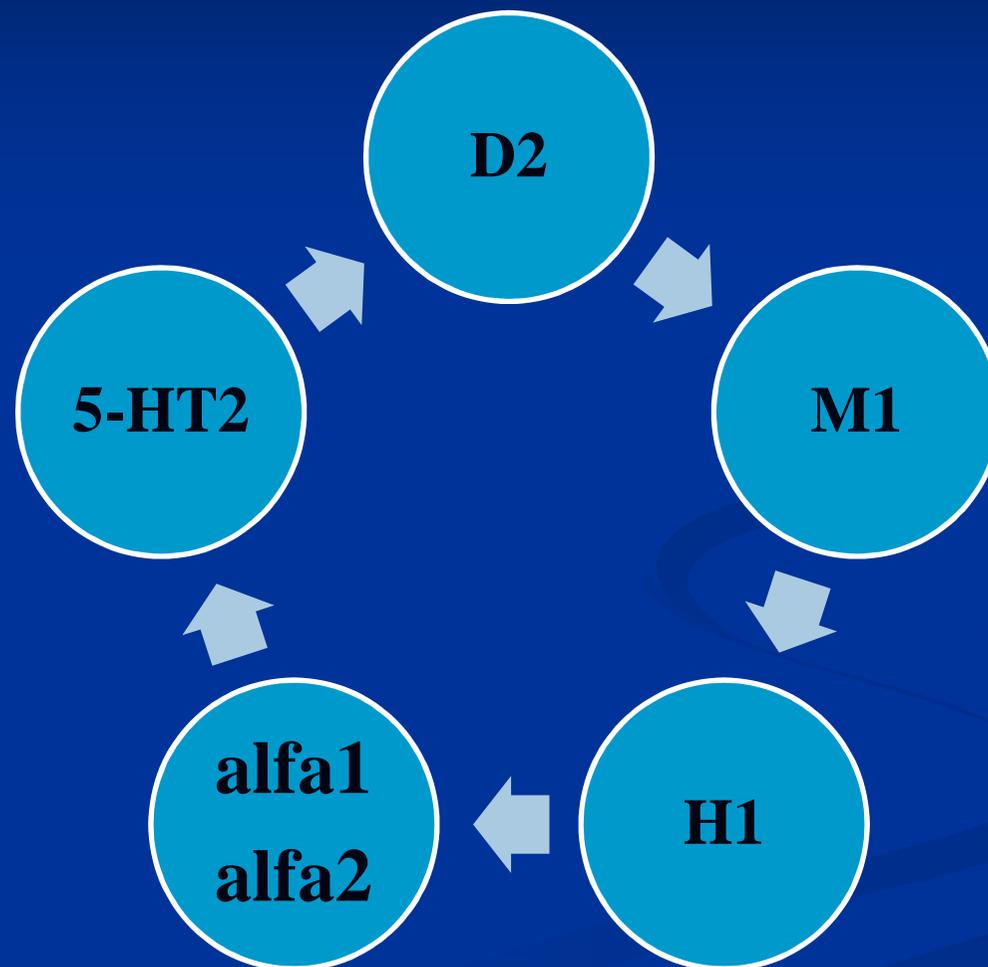
- ❖ **Clorpromazina** (LARGACTIL, PROZIN)
- ❖ Perfenazina (TRILAFON)
- ❖ **Levomepromazina** (NOZINAN)
- ❖ **Promazina** (TALOFEN)
- ❖ Trifluoperazina (MODALINA)
- ❖ **Aloperidolo** (HALDOL, SERENASE)
- ❖ **Zuclopentixolo** (CLOPIXOL)
- ❖ **Clotiapina** (ENTUMIN)
- ❖ **Tiaprile** (Sereprile)

Antipsicotici Atipici (2° Generazione)

- ❖ **Clozapina** (LEPONEX)
- ❖ **Amisulpride** (DENIBAN, SOLIAN)
- ❖ **Risperidone** (RISPERDAL)
- ❖ **Olanzapina** (ZYPREXA)
- ❖ **Quetiapina** (SEROQUEL, QUENTIAX)
- ❖ Ziprasidone (ZELDOX)
- ❖ **Aripiprazolo** (ABILIFY)
- ❖ Paliperidone (INVEGA)
- ❖ Asenapina (SYCREST)

Antipsicotici tipici

Blocco multirecettoriale



Antipsicotici tradizionali

Farmacodinamica

- Blocco dei recettori dopaminergici D2

Sistemi mesolimbico e mesocorticale	Recettori nigrostriatali	Recettori tubero infundibolari
Effetti antipsicotici	Effetti indesiderati extrapiramidali	Effetti indesiderati endocrini (iperprolattinemia)

Antipsicotici tradizionali

Farmacodinamica

Blocco dei recettori M1 per l'acetilcolina.	Blocco dei recettori H1 per l'istamina	Blocco dei recettori alfa1 e alfa2 per la noradrenalina	Blocco dei recettori 5-HT2 per la serotonina
Attività anticolinergica	Attività antiistaminica	Attività adrenolitica	

Antipsicotici atipici Classificazione

Antagonisti multirecettoriali	Antagonisti D2-5HT2
Clozapina (Leponex)	Risperidone (Risperdal)
Olanzapina (Zyprexa) Quetiapina (Seroquel)	

Antipsicotici atipici - Farmacodinamica

- **Minore affinità per i recettori D2 nel sistema nigrostriatale e tubero-infundibolare.**
- **Maggiore affinità per i recettori D2 nel sistema mesolimbico e mesocorticale**
- **Maggiore affinità per i recettori serotoninergici 5-HT_{2a}.**

Profilo di tollerabilità maggiore

Ridotta
induzione di
disturbi
extrapiramidali

Scarsa e
transitoria
induzione di
disturbi
secondari a
iperprolattinemia

Migliore
performance
psicomotoria e
cognitiva

Migliore
compliance

Effetti collaterali AP tipici e atipici

Effetti extrapiramidali

Più intensi e frequenti con gli
APs di 1° Generazione

- ❑ Distonia acuta
- ❑ Parkinsonismo
- ❑ Acatisia
- ❑ Discinesia tardiva

Effetti metabolici

- ❑ Aumento di peso
- ❑ Dislipidemia
- ❑ Diabete e intolleranza al glucosio
- ❑ Aumento della prolattina

Effetti cardiologici

- ❑ Allungamento tratto QT

Aumento di peso

Rischio di aumento di peso Farmaco

Alto	Clozapina Olanzapina
Moderato	Clorpromazina Quetiapina Risperidone
Basso	Amisulpride Aripirazolo Aloperidolo Trifluoperazina Ziprasidone

Ridotta tolleranza al glucosio e diabete

Rischio di aumento di diabete

Farmaco

Alto

**Clozapina
Olanzapina**

Moderato

**Quetiapina
Risperidone
Fenotiazine**

Basso

Aloperidolo

Minimo

**Aripiprazolo
Amisulpiride
Ziprasidone**

Dislipidemia

Rischio di dislipidemia	Farmaco
Alto	Clozapina Olanzapina
Moderato	Fenotiazine Quetiapina Risperidone
Basso	Aripiprazolo Aloperidolo Ziprasidone

Allungamento del tratto QT

- ❑ Meccanismo: alcuni AP bloccano i canali cardiaci del K e sono associati a prolungamento del tratto QT
- ❑ Aumento del tratto QT associato a rischio di torsione di punta
- ❑ Potenziale aritmogenico degli AP associato ad aumentato tasso di morte cardiaca improvvisa:
 - rischio assoluto basso ma rilevante
 - sia AP tipici sia atipici sembrano avere un simile aumento di rischio di morte cardiaca improvvisa, dose-dipendente (Wayne A et al., 2009)

Allungamento del tratto QT

**Rischio di allungamento
QT**

Farmaco

Alto

Aloperidolo

Moderato

**Clorpromazina
Amisulpiride
Quetiapina
Ziprasidone**

Basso

**Clozapina
Flufenazina
Perfenazina
Olanzapina
Risperidone**

Note: Aripiprazolo non ha effetto sul tratto QT.

Valori normali di QTc

QTc lungo: > 440 ms negli uomini o > 460 ms nelle donne

un QTc > 500 è associato ad un aumento del rischio di torsione di punta

QTc corto: < 350ms

Regola pratica: un QT normale in genere misura meno della metà dell'intervallo RR precedente

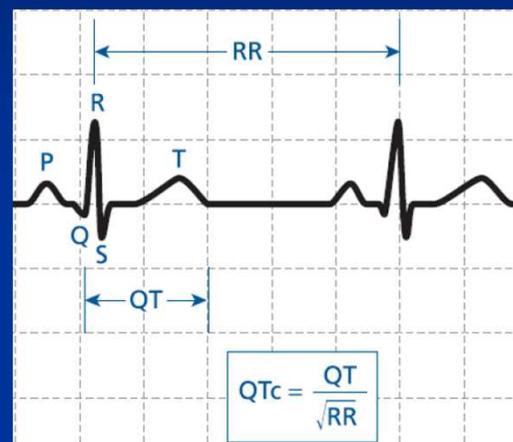


Tabella 1. Valori QTc (msec – correzione con formula di Bazett)

	Maschi adulti	Femmine adulte
Normale	< 430	< 450
Borderline	430-450	450-470
Patologico	> 450	> 470

Adattata da: Yap YG, Camm AJ. *Heart* 2004;89:1363.

Drugs with a Risk of Torsades de Pointes AZCERT 1		Drugs with a Possible Risk of Torsades de Pointes AZCERT 2		Drugs with a Conditional Risk of Torsades de Pointes AZCERT 3	Drugs to be avoided if possible in congenital LQTS AZCERT 4
Amiodarone	Levomethadyl	Alfuzosin	Moexipril/HCTZ	Amisulpride	This list includes all of the drugs on our three other lists of drugs that prolong the QT interval, plus some additional adrenergic drugs that can be dangerous for some patients with CLQTS.
Arsenico trioxide	Mesoridazine	Amantadine	Nicardipine	Amitriptyline	
Astemizole	Methadone	artenimol+piperava	Nilotinib	Ciprofloxacin	
Azithromycin	Moxifloxacin	quine	Octreotide	Clomipramine	
Bepiridil	Pentamidine	Atazanavir	Ofloxacin	Desipramine	
Chloroquine	Pimozide	Chloral hydrate	Ondansetron	Diphenhydramine	
Chlorpromazine	Probucol	Clozapine	Oxytocin	Doxepin	
Cisapride	Procainamide	Dolasetron	Paliperidone	Fluconazole	
Citalopram	Quinidine	Dronedarone	Perflutren lipid microspheres	Fluoxetine	
Clarithromycin	Sotalol	Eribulin	Quetiapine	Galantamine	
Disopyramide	Sparfloxacin	Escitalopram	Ranolazine	Imipramine	
Dofetilide	Terfenadine	Famotidine	Risperidone	Itraconazole	
Domperidone	Thioridazine	Felbamate	Roxithromycin*	Ketoconazole	
Droperidol	Vandetanib	Fingolimod	Sertindole	Nortriptyline	
Erythromycin		Foscarnet	Sunitinib	Paroxetine	
Flecainide		Fosphenytoin	Tacrolimus	Protriptyline	
Halofantrine		Gatifloxacin	Tamoxifen	Ritonavir	
Haloperidol		Gemifloxacin	Telithromycin	Sertraline	
Ibutilide		Granisetron	Tizanidine	Solifenacin	
		Iloperidone	Vardenafil	Trazodone	
		Indapamide	Venlafaxine	Trimethoprim-Sulfa	
		Isradipine	Voriconazole	Trimipramine	
		Lapatinib	Ziprasidone		
		Levofloxacin			
		Lithium			

Uso AP negli Anziani - Problemi Aperti

- ❑ Fino al 50% dei pazienti può non rispondere al trattamento farmacologico (Howard & Lewy, 1992).
- ❑ Elevata sensibilità agli effetti collaterali.
- ❑ Aumento della mortalità in pazienti con demenza.
- ❑ Problematiche specifiche rispetto agli effetti collaterali degli antipsicotici (es. cadute).

Possibili cause di morte in pazienti con demenza trattati con AP

- ❑ Prolungamento del tratto QT > (**Aritmie**)
- ❑ Sedazione, peggioramento funzioni cognitive > Inattività > **Sindromi da aspirazione**
- ❑ Sedazione, peggioramento funzioni cognitive > Inattività > **Trombosi venosa e embolia polmonare**
- ❑ Cadute con **frattura del femore**
- ❑ Associazione con **eventi cerebrovascolari** (tossicità vascolare ? Effetti metabolici ?)

The Lancet Commissions – Dementia prevention, intervention, and care
Published online July 20, 2017.

- ❑ Mortality on typical antipsychotics, including **haloperidol**, seems to be up to twice that of **risperidone**, with greater risk at higher doses.

(JAMA Psychiatry 2015; 72: 438-45)

- ❑ Patients who have been recently started on antipsychotics seem to be particularly at risk, especially in the first 30 days.

(Alzheimers Dement 2016; 12: 823-30)

Quando usare i farmaci antipsicotici in anziani con demenza?

- ❑ Deliri e allucinazioni. Agitazione moderata/severa. Aggressività.
- ❑ Rischio per il paziente di farsi male o di fare male ad altri
- ❑ Grave distress associato ai sintomi
- ❑ La riduzione dei sintomi porterebbe un beneficio
- ❑ Fallimento di terapie alternative

N.B. Una volta iniziata la terapia rivalutare periodicamente la situazione, modificando opportunamente il dosaggio del farmaco ed eventualmente sospendendolo.

Antipsicotici Indicazioni in Scheda Tecnica

Aloperidolo - Scheda tecnica

Indicazioni: ...agitazione in caso di demenza...agitazione, aggressività e reazioni di fuga in soggetti anziani...

Controindicazioni: malattie cardiache clinicamente significative, prolungamento tratto QT, soggetti con storia familiare di aritmia o torsione di punta. ipopotassemia non corretta, concomitante uso di farmaci che prolungano il QTc.

Promazina - Scheda tecnica

Indicazioni:...trattamento dell'agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo...

Clotiapina - Scheda tecnica

Indicazioni:...Psicosi acute: schizofrenia acuta, episodi deliranti, accessi maniacali, stati confusionali, stati di eccitamento psicomotorio...

Bisogna usare prudenza quando si trattano con Clotiapina pazienti affetti da demenza.

Risperidone - Scheda tecnica

Indicazioni: ...trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer di grado da moderato a grave che non rispondano ad approcci non farmacologici e quando esiste un rischio di nuocere a se stessi o agli altri...

Clozapina

- ❑ Compresse 25 e 100mg
- ❑ Indicazione elettiva: allucinazioni e stato confusionale nel paziente con Malattia di Parkinson (piano terapeutico).
- ❑ Rischio di agranulocitosi
- ❑ Cardiomiopatia dilatativa, convulsioni (alti dosaggi)
- ❑ Effetti metabolici molto marcati
- ❑ **Clozapina non dovrebbe essere considerata farmaco di prima scelta, ma utilizzata nei casi di farmaco-resistenza.**

Risperidone

- ❑ Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 0,5 mg due volte al giorno (cp 1-2-3-4mg).
- ❑ Tale dosaggio può essere adattato individualmente con incrementi di 0,5 mg due volte al giorno fino a 1-2 mg due volte al giorno.
- ❑ Disponibile in soluzione (1mg/ml).
- ❑ Effetti collaterali: **EPS dose-dipendenti** (usualmente non presenti fino a 6 mg/die nell'adulto), **aumento di peso**, disturbi sessuali e/o galattorrea (iperprolattinemia), **sedazione**.
- ❑ Interazioni farmacologiche: uso concomitante di Fluoxetina o Paroxetina può ridurre le concentrazioni del metabolita attivo.

Olanzapina

- ❑ Si raccomanda di iniziare il trattamento somministrando 2,5 mg 1 volta al giorno.
- ❑ Tale dosaggio può essere adattato individualmente con incrementi di 2,5 mg fino a 10 mg, frazionate in 2 volte al giorno.
- ❑ Disponibile in cpr orodispersibili e in fiale.
- ❑ Effetti collaterali: **aumento di peso, sedazione, effetti anticolinergici modesti** (cautela in pz con glaucoma ad angolo chiuso o ipertrofia prostatica), **aumento transaminasi**.
- ❑ Interazioni farmacologiche: uso concomitante di Carbamazepina o Fenitoina può ridurre le concentrazioni del farmaco.

Quetiapina

- ❑ Buon assorbimento per os con bassa biodisponibilità (9%).
- ❑ **Metabolismo epatico** con formazione di metaboliti inattivi.
- ❑ Non induce e non inibisce gli isoenzimi del citocromo P-450 e pertanto non determina interazioni farmacocinetiche clinicamente significative.
- ❑ Emivita plasmatica: 7 ore.
- ❑ **Effetti collaterali: Sonnolenza e sedazione. Ipotensione ortostatica.**
Vertigini. Iperglicemia Stipsi, secchezza delle fauci, tachicardia.
- ✓ **Dosaggio: 25 – 200mg/die nell'anziano in due-tre dosi.**
- ✓ **Seroquel cp 25-100-200-300mg**
- ✓ **Seroquel RP cp 50-150-200-300-400mg**

Normativa AIFA

- Comunicati della Commissione Tecnico-scientifica dell'AIFA del **21/07/2005**, del **28/12/2006** e del **08/05/2008** hanno fornito indicazioni precise relative all'utilizzo degli antipsicotici atipici nei pazienti anziani affetti da demenza.
- La somministrazione in questa categoria di soggetti richiede:
 - ✓ **Attenta valutazione**, caso per caso;
 - ✓ Informazione del paziente e acquisizione del **consenso** dello stesso o del suo rappresentante legale;
 - ✓ in caso di condizioni di necessità (pericolo di un danno grave alla persona) il sanitario può procedere a qualsiasi intervento terapeutico indispensabile a vantaggio della salute del soggetto interessato in assenza del consenso informato; si sottolinea che questa condizione di necessità può riguardare esclusivamente la prima prescrizione di antipsicotici in pazienti con demenza
 - ✓ Prescrizione da parte dei **centri specialistici autorizzati**;
 - ✓ Prudente monitoraggio del quadro clinico da effettuarsi con **cadenza bimestrale** attraverso le schede ministeriali appositamente fornite.

Uso Off-Label degli AP Atipici

A differenza degli antipsicotici tradizionali, che presentano nella autorizzazione ministeriale e nella scheda tecnica indicazioni di carattere sintomatico, i nuovi antipsicotici hanno indicazioni più specifiche di carattere nosografico.

Ne consegue che questi farmaci vengono sempre più spesso utilizzati al di fuori delle indicazioni per cui sono registrati e tra i disturbi in cui questi farmaci vengono sempre più spesso impiegati vi sono le patologie dell'anziano.

L'uso di antipsicotici di seconda generazione (es. Olanzapina, Quetiapina...) nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza oltre all'**acquisizione del consenso informato**, richiede due condizioni aggiuntive:

Mancanza di alternativa terapeutica in base a dati documentabili (il paziente non può essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione);

L'impiego è noto e conforme a lavori apparsi su **pubblicazioni scientifiche** accreditate in campo internazionale.

Percorso clinico per la prescrizione di antipsicotici per i CDCD

- ❑ Valutare attentamente il disturbo da trattare
- ❑ Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace
- ❑ Se il trattamento è inefficace sospendere gradualmente il farmaco e prendere in considerazione un diverso composto
- ❑ Evitare le associazioni tra antipsicotici
- ❑ Evitare le associazioni tra benzodiazepine e antipsicotici
- ❑ Una volta che il soggetto sia asintomatico tentare di sospendere gradualmente il farmaco
- ❑ Somministrare con cautela gli antipsicotici nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare

Grazie per l'attenzione !

