

Promotori:



Fondazione Casa di Ricovero
Santa Maria Ausiliatrice
ONLUS



ASSOCIAZIONE ALZHEIMER BERGAMO



XVI Giornata Mondiale Alzheimer

*La malattia di Alzheimer:
sviluppi scientifici, servizi e terapie non farmacologiche*

Sabato 19 settembre 2009

RSA Santa Maria Ausiliatrice - via Gleno, 49 - Bergamo

Con il patrocinio:



Grazie al contributo:



Con il sostegno del
CREDITO BERGAMASCO
PASSIONE E SENSIBILITÀ PER IL SOCIALE

Per informazioni:

Organizzazione di volontariato
Primo Ascolto Alzheimer
Tel./Fax 035 500511
Cell. 348 2259861
info@alzheimer-onlus.org
www.alzheimer-onlus.org

Il trattamento farmacologico dei disturbi psico-comportamentali nel paziente con demenza

Dott. Belotti Gloria

Responsabile Medico Rsa

Fondazione Santa Maria Ausiliatrice

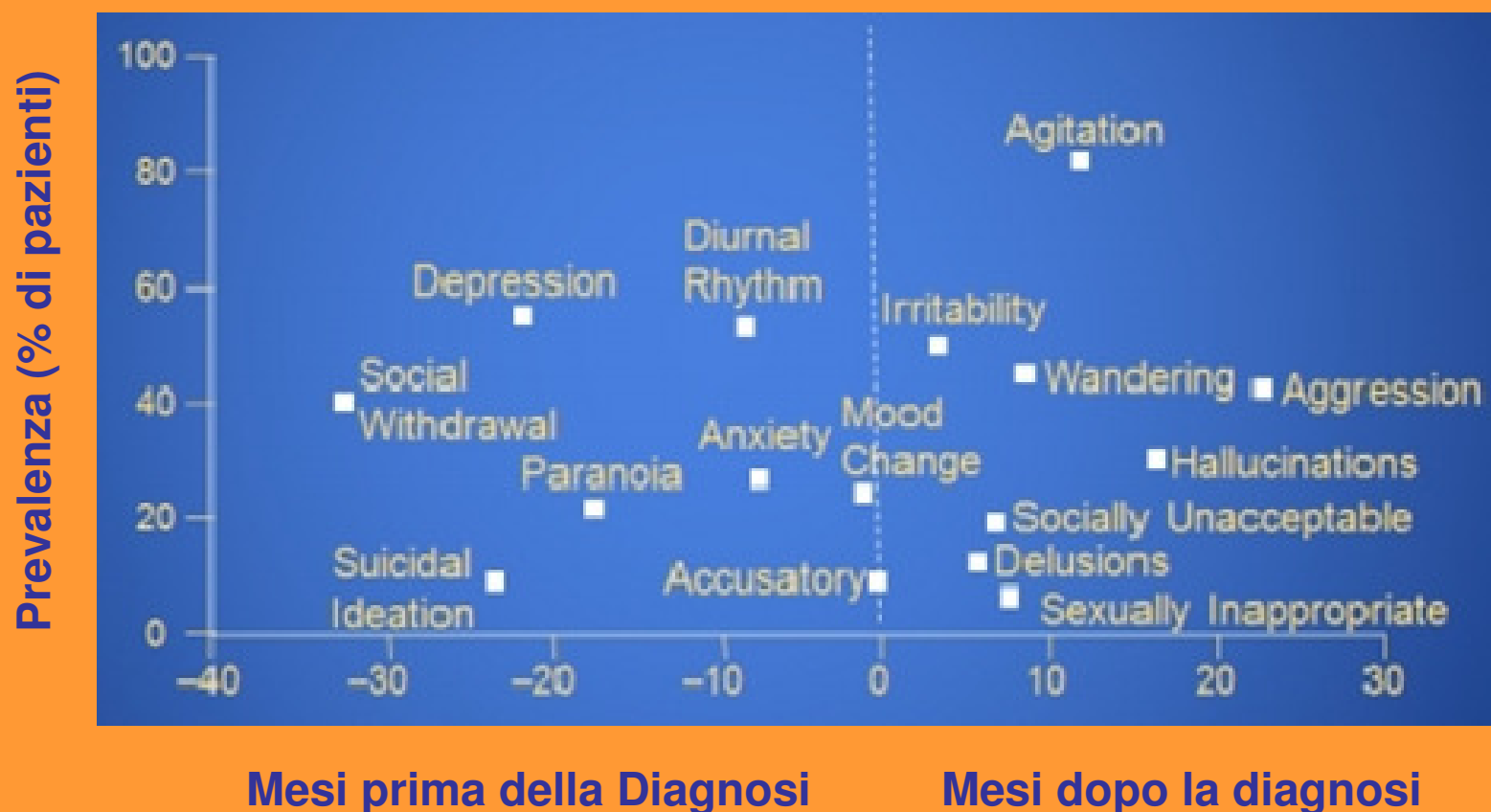
Bergamo

BPSD

Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia

- ✓ Insieme eterogeneo di reazioni psicologiche, sintomi psichiatrici e disturbi comportamentali.
- ✓ Comune a tutti i tipi di demenza, specie alla Malattia di Alzheimer (30-90%)
- ✓ Causa di sofferenza e disagio per pazienti e caregiver
- ✓ Motivo più frequente di istituzionalizzazione
- ✓ Outcome primario della gestione di malattia
- ✓ **Anticipano la totale disabilità**
- ✓ **Aumentano i costi**

BPSD e storia naturale della malattia di Alzheimer



Jost BC, Grossberg GT, J Am Geriatric Soc. 1996; 44; 1078-1081

STADIO INIZIALE

AD

STADIO AVANZATO

- Depressione, ansia, disturbi della personalità

- Apatia

- Agitazione

- Deliri, allucinazioni

- Aggressività

STADIO AVANZATO

**DEMENZE CORPI
DI LEWI E
FRONTALI**

STADIO INIZIALE



Fenotipi disomogenei

Aggressività

Resistenza aggressiva
Aggressività fisica
Aggressività verbale

Agitazione

Affaccendamento
Vagabondaggio
Pedinamento, Irrequietezza, Grida
Disinibizione, Stereotipie,
Vestirsi/svestirsi
Disturbi del sonno

Apatia

Ritiro
Mancanza di interessi
Demotivazione

BPSD

Tristezza
Pianto
Disperazione
Bassa autostima
Ansia
Colpa

Depressione

Allucinazioni
Deliri
Falsi riconoscimenti

Psicosi

I BPSD

- ✓ L'esempio più evidente della complessità psicogeriatrica
- ✓ Il paradigma della contrapposizione tra la medicina dell'evidenza e quella paternalistica

BPSD e complessità psicogeriatrica

Mechanisms pathogenetic

BIOLOGICI: anatomia delle lesioni, fattori genetici, comorbidità, neurotrasmettitori

PSICHICI: personalità premorbosa

INTERPERSONALI: relazioni sociali, stress del caregiver

AMBIENTALI: ambiente non protesico, cambiamento di residenza

BPSD e complessità psicogeriatrica

LA MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA:

➤ SOTTOSTIMA:

- ✓ I RAPPORTI INTERPERSONALI
- ✓ LE CARATTERISTICHE DEL CARE GIVER
- ✓ IL COUNSELLING
- ✓ I FATTORI AMBIENTALI
- ✓ L'ETEROGENEITA' DELLE CAUSE

➤ UTILIZZA SCALE DI VALUTAZIONE INDIRETTE (NPI, BAHAVE Ad)

➤ NON VALUTA IL REALE DISAGIO PER IL PAZIENTE CON DEMENZA (ES. VOCALIZZAZIONE, ATTIVITA' MOTORIA ABERRANTE)

➤ PRIVILEGIA IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO (POCHI STUDI COMBINATI FARMACI-INTERVENTI NON FARMACOLOGICI)

Interventi non farmacologici per il trattamento delle demenze

Interventi rivolti al paziente

Interventi specifici

Approcci rivolti alle funzioni cognitive

Terapia di riorientamento alla realtà

Memory training

Tecniche di stimolazione della memoria esplicita (Spaced-retrieval

technique;

compensazione, categorizzazione, facilitazione)

Approcci orientati al comportamento ed all'emozione

Psicoterapia di supporto

Reminiscenza

Validazione

Approcci orientati alla stimolazione sensoriale

Terapia ricreazionale (giudoterapia, pet terapia)

Arte terapia (musicoterapia, danza, arte)

Interventi aspecifici

rassicurazione

"Touch therapy"

aromaterapia

"Light therapy"

Snoezelen therapy

Interventi rivolti ai familiari e caregivers

Interventi rivolti al paziente

Problem solving therapy per il caregiver

Skill training per migliorare la capacità del caregiver di gestire la cura del

paziente

Interventi educativi per l'uso appropriato di farmaci e gestione dei

comportamenti

Interventi rivolti ai familiari/caregivers

Terapia familiare

Gruppi di supporto

Gruppi psicoeducativi

Gruppi di auto-aiuto

Respite

Interventi cognitivo-comportamentali (depressione)

LA TERAPIA NON FARMACOLOGICA: GLI APPROCCI

- **MILIEU THERAPY** (BAYLES KA, KIM ES, 1996)
- **GENTLE CARE** (MOYRA JONES, 1990)
- **DEMENTIA CARE MAPPING** (TOM KITWOOD, 1992)

Caregiver characteristics are associated with neuro psychiatric symptoms of dementia

Sink KM, Yaffe K et al. JAGS 2006; 54:796-803

La gravità dei sintomi comportamentali dipende più da variabili legate all'assistente

Età, scolarità, depressione, carico assistenziale vissuto come stressante, numero di ore settimanali di assistenza

Che dalle caratteristiche dell'assistito

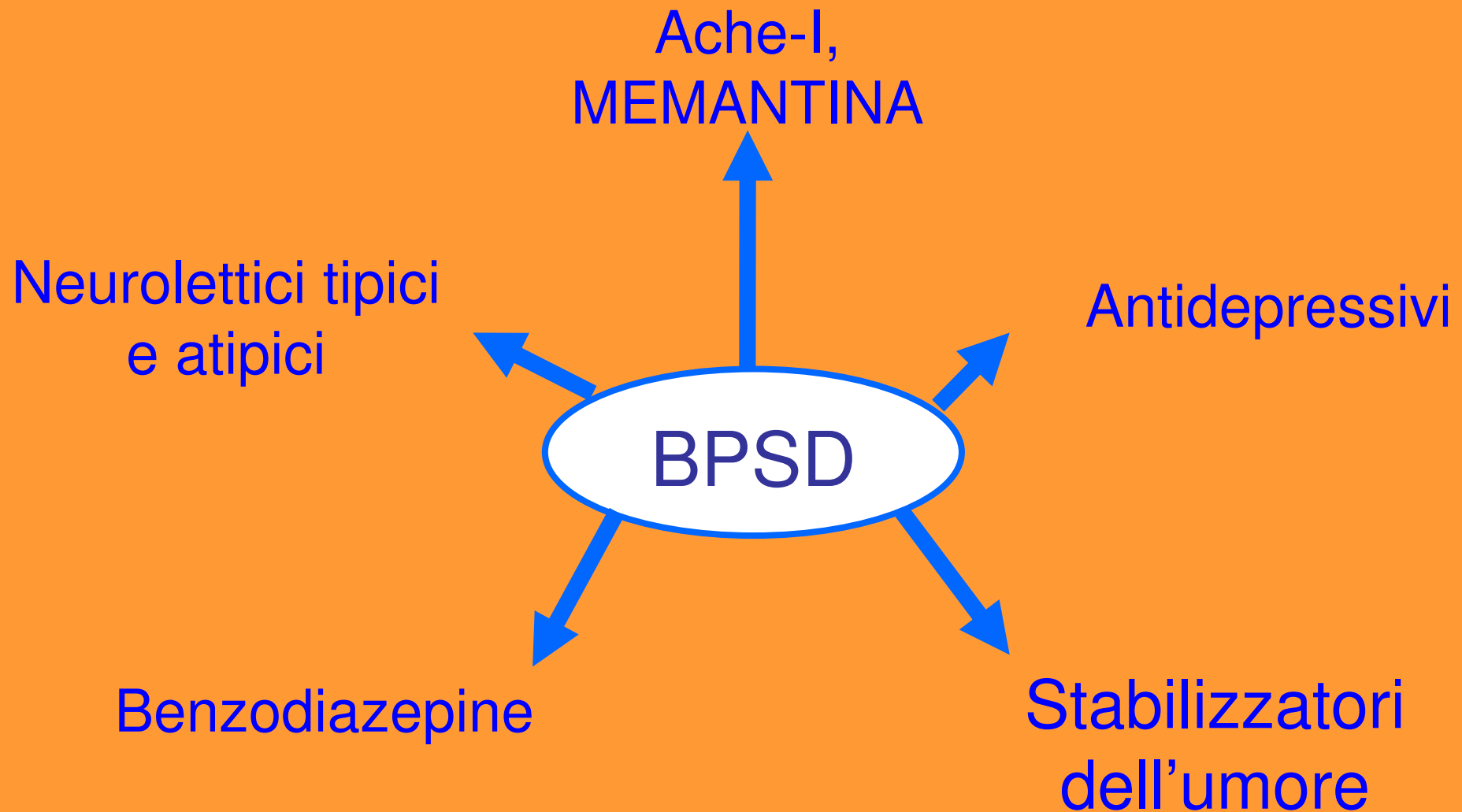
Età, sesso, tipo e gravità di demenza, disabilità cognitiva e funzionale

Caregiver characteristics are associated with neuro psychiatric symptoms of dementia

Sink KM, Yaffe K et al. JAGS 2006; 54:796-803

Nessuna terapia farmacologia per i
BPSD può prescindere da un
intervento sui famigliari, sugli
assistenti e sull'ambiente.

Pharmacotherapy of BPDS



Inibitori delle colinesterasi nel BPSD

Studi Controllati in doppio cieco

Autori	n°	Farmaco	Risultati
Homma et al. (2000)	228	donepezil	iniziativa, emotività, comport. sociale
Feldman et al. (2001)	209	donepezil	apatia, depressione, disforia, ansia
McKeith et al. (2000)	102	rivastigmina	deliri, allucinazioni, agitazione, apatia
Tariot et al. (2000)	978	galantamina	ansia, disinibizione, allucinazioni

**Rivastigmina nella AD con prevalenza
al basale di disturbi di attenzione, ansia, apatia e
agitazione**

EXACT study

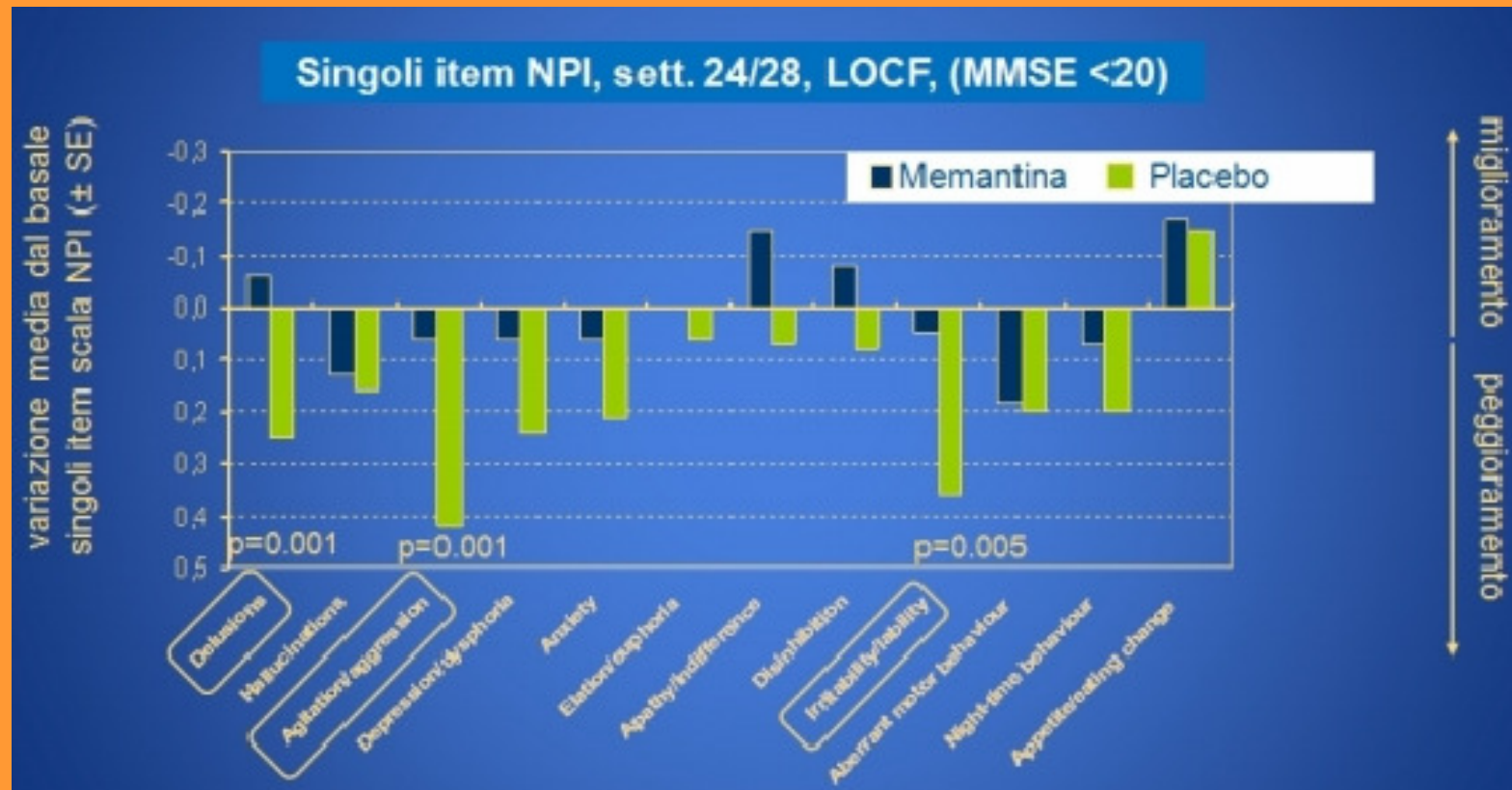
Gauthier S, Juby A, Rehel B, Schechter R

**EXACT: rivastigmine improves the high prevalence
of attention deficits and mood and behaviour symptoms
in Alzheimer's disease**

Int J Clin Pract. 2007;61(6):886-895.

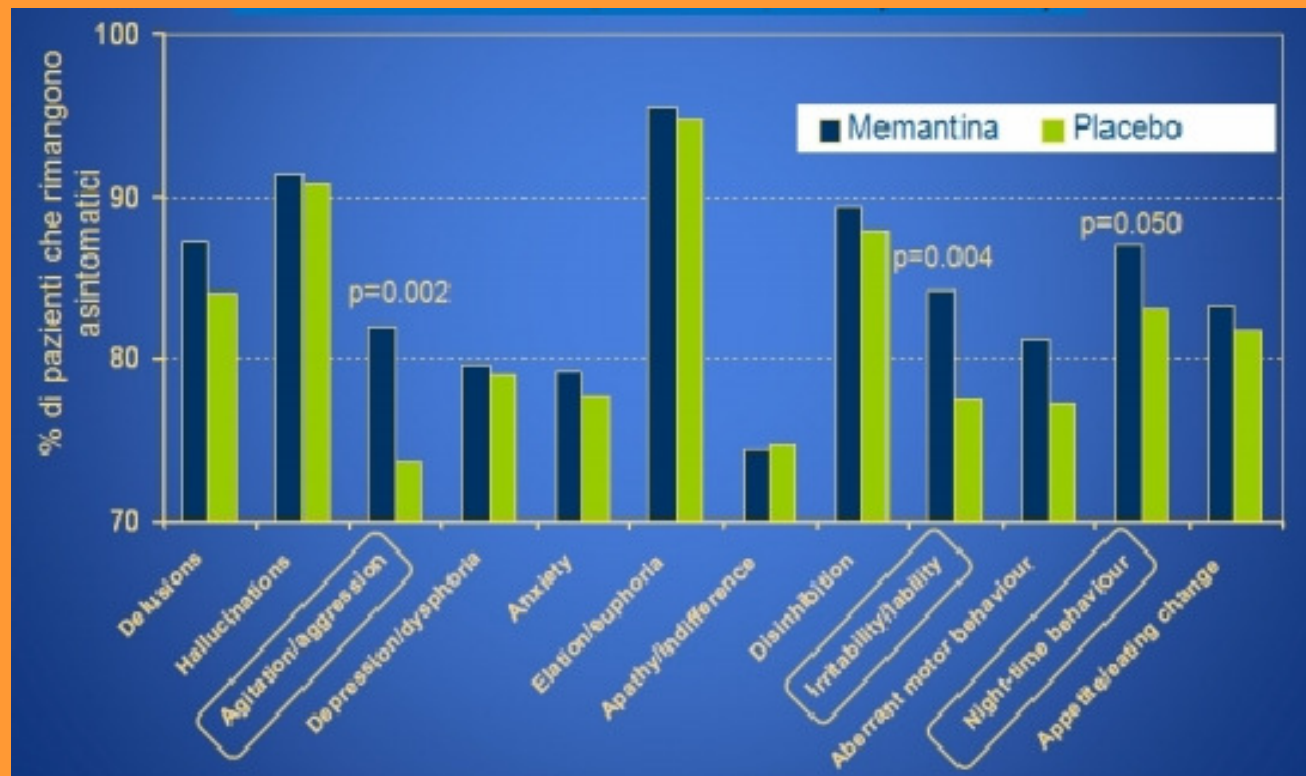
- *Pooled* analisi di 6 studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco della durata di 24/28 settimane
- 1826 pazienti con AD da moderata a grave (MMSE < 20)
 - 959 trattati con memantina 20 mg/die
 - 867 con placebo
- I sintomi comportamentali sono stati valutati utilizzando il punteggio totale e dei singoli item della scala NPI

Efficacia di memantina sui sintomi comportamentali

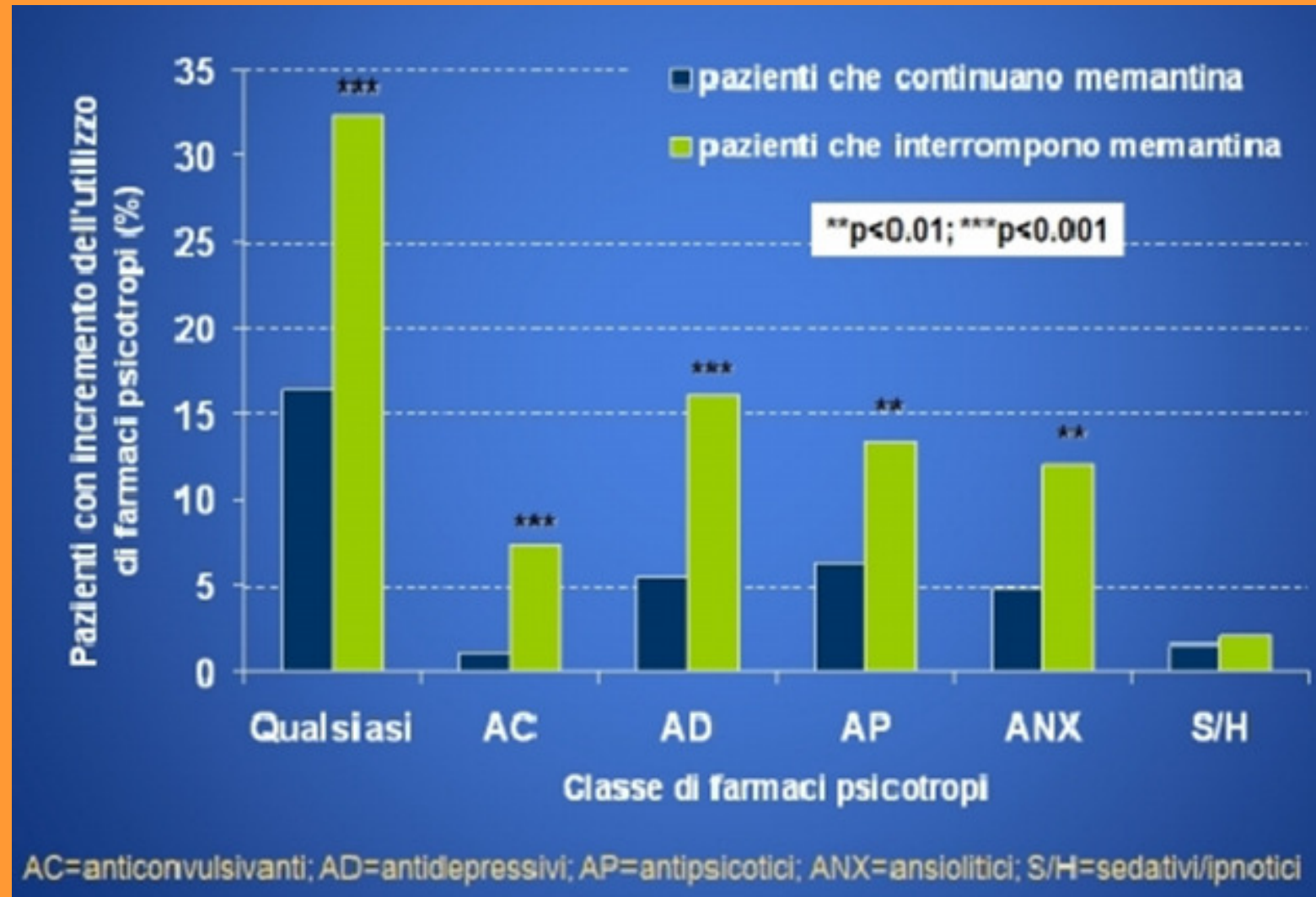


Efficacia di memantina sui sintomi comportamentali

Ritardo dell'insorgenza dei sintomi nei pazienti asintomatici al basale, sett. 24/28, LOCF (MMSE<20)



Efficacia di memantina sui sintomi comportamentali



Pharmacotherapy of BPDs

Antidepressivi

Trazodone



- ✓ Effetti sedativi
- ✓ Riduzione dell'ansia e dell'aggressività
- ✓ Agisce sull'insonnia
- ✓ Agisce sulla sundowning syndrome

SSRIs

(Inibitori selettivi del reuptake della serotonina)

- SERTRALINA
- CITALOPRAM
- ESCITALOPRAM
- VENLAFAXINA
- FLUOXETINA
- PAROXETINA



Riduzione dell'aggressività, dell'impulsività, dell'ansia

Pharmacotherapy of BPDS

Anticonvulsivanti

Carbamazepine

Valproate

Topiramate

Lamotrigine

Gabapentin

Lithium



Utili per curare l'aggressività associata all'iperattività, disinibizione verbale, euforia.



Effetti collaterali:

- ✓ disturbi gastrointestinali
- ✓ sedazione eccessiva
- ✓ rischio di pancreatiti

In pazienti anziani dovrebbero essere utilizzati con cautela per la loro tossicità, che consiste in maggiore aggressività, tremori, convulsioni e disorientamento

Pharmacotherapy of BPDS

Benzodiazepine

Lorazepam

Oxazepam

Alprazolam



✓ Breve emivita e metabolismo semplice

✓ Minor rischio all'accumulo ed eventi avversi

✓ Agiscono sull'insonnia

Pharmacotherapy of BPDS

Antipsicotici

```
graph TD; A[Antipsicotici] --> B[Tipici o di prima generazione (NLT)]; A --> C[Atipici o di seconda generazione (SGAs)]; B --> B1[Butirrofenoni]; B1 --> B2[Aloperidolo]; B --> B3[Fenotiazine]; B3 --> B4[Clorpromazina]; B4 --> B5[Promazina]; B5 --> B6[Flufenazina]; B --> B7[Tioxantemi]; B7 --> B8[Zuclopentixolo]; B --> B9[Difenilbutilpiperidine]; B9 --> B10[Pimozide]; C --> C1[Dibenzoxazepine]; C1 --> C2[Clozapina]; C2 --> C3[Olanzapina]; C3 --> C4[Quetiapina]; C --> C5[Altri composti]; C5 --> C6[Risperidone]; C6 --> C7[Zipraxidone]; C7 --> C8[Aripiprazolo]; C --> C9[Benzamidi]; C9 --> C10[Amisulpiride];
```

Tipici o di prima
generazione (NLT)

Butirrofenoni

Aloperidolo

Fenotiazine

Clorpromazina

Promazina

Flufenazina

Tioxantemi

Zuclopentixolo

Difenilbutilpiperidine

Pimozide

Atipici o di seconda
generazione (SGAs)

Dibenzoxazepine

Clozapina

Olanzapina

Quetiapina

Altri composti

Risperidone

Zipraxidone

Aripiprazolo

Benzamidi

Amisulpiride

Farmaci antipsicotici: effetti collaterali



Casey 1996; Hagg et al. 2000; Wirshing et al. 1998



EFFETTI ANTICOLINERGICI

CLORPROMAZINA (NEUROLETTICO A BASSA POTENZA)
PROMAZINA

IPOENSIONE ORTOSTATICA

CLORPROMAZINA
PROMAZINA

SEDAZIONE

CLORPROMAZINA
PROMAZINA

AUMENTO INT. QT

(ARITMIE CARDIACHE
TORSIONE DI PUNTA)

CLORPROMAZINA
PROMAZINA

EFFETTI EXTRAPIRAMIDALI

(RIGIDITA', BRADICINESIA, TREMORI, ACATISIA,
DISTURBI DELLA DEAMBULAZIONE)

ALOPERIDOLO (NEUROLETTICO AD ALTA POTENZA)

SGAs

IPOENSIONE ORTOSTATICA

CLOZAPINA

RISPERIDONE

SEDAZIONE

CLOZAPINA

OLANZAPINA

AUMENTO PROLATTINEMIA

RISPERIDONE

AUMENTO PESO

CLOZAPINA

OLANZAPINA

EPS

RISPERIDONE

EFFETTI EMATOLOGICI

(AGRANULOCITOSI)

CLOZAPINA

EFFETTI ANTICOLINERGICI

CLOZAPINA

Antipsicotici

“Tossicità comportamentale”

Declino cognitivo e funzionale che condiziona la storia naturale della malattia

Effetto antidopaminergico	parkinsonismo
Effetto anticolinergico	↓ memoria di richiamo ↓ capacità apprendimento
Effetto antistaminico	↓ vigilanza /sedazione ↓ coordinazione
Effetto α-1 adrenolitico	vertigini ortostatiche

Antipsicotici atipici rispetto ai tipici

– Clozapina	→	Più selettivi per i recettori DA mesolimbici vs nigrostriatali
– Risperidone		
– Olanzapina	→	Elevato rapporto del blocco 5-HT ₂ /D ₂
– Quetiapina		
– Ziprasidone	→	Minori rischi di effetti extrapiramidali

Dosaggi degli SGAs negli anziani

Farmaco	Dose iniziale	Dose terapeutica
CLOZAPINA	6.25	12.5 - 50
RISPERIDONE	0.25	1 - 2
OLANZAPINA	2.5	5 - 10
QUETIAPINA	12.5	75 - 150

*mg/die

AIFA rapporto

2007 e 2008

Variazioni 2006-2007			Variazioni 2007-2008	
	spesa pro capite	% costo medio	spesa pro capite	% costo medio
Antipsicotici atipici	+ 1,7	- 0,4	- 7,5	- 5,1
Antipsicotici tipici	+ 0,3	+ 5,2	+ 10,3	+ 9,1

- Woollorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 2002; 167: 1269-1270
- Woortolton E. Olanzapine (Zyprexa): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 2004; 170: 1365
- Herman N, Lanctot KL. Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: malignant or benign? Drug Saf 2006; 29 (10): 833-843
- Committee on Safety of Medicines. Summary of clinical trial data on cerebrovascular adverse events (CVAEs) in randomized clinical trials of risperidone conducted in patients with dementia (on line). Available from URL:<http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>
- Ministero della Salute – AIFA. Importanti informazioni di sicurezza su risperidone e rischio di eventi cerebrovascolari nel trattamento delle psicosi e dei disturbi comportamentali in pazienti anziani affetti da demenza. Bollettino di informazione sui Farmaci 2004a 1:14
- Ministero della Salute – AIFA. Importanti informazioni di sicurezza su olanzapina e rischio di mortalità e ictus nel trattamento delle psicosi e dei disturbi comportamentali in pazienti anziani affetti da demenza. Bollettino di informazione sui Farmaci 2004b 1:15
- Suh GH, Shah A. Effect of antipsychotics on mortality in elderly patients with dementia: a 1-year prospective study in a nursing home. Int Psychogeriatric 2005; 17(3): 429-41
- Ballard C, Whaite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease (Review). Cochrane Database Syst Rev 2006; 25(1)

Nota AIFA 21 luglio 2005

Programma di farmacovigilanza per gli antipsicotici di prima e seconda generazione

- ✓ Limitare l'uso a sintomi gravi
- ✓ Iniziare il farmaco con bassi dosaggi
- ✓ Titolare il farmaco lentamente
- ✓ Prolungare il trattamento per 1-3 mesi e successivamente per provare una graduale riduzione fino alla sospensione
- ✓ Compilare una scheda di inizio trattamento e di monitoraggio, ogni 2 mesi (efficacia-sicurezza)
- ✓ Evitare la contemporanea somministrazione di più antipsicotici
- ✓ Evitare l'associazione con benzodiazepine
- ✓ Se possibile evitarne l'uso nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare

Conclusioni: i dubbi

- ✓ La maggior parte dei farmaci non ha un'indicazione specifica
- ✓ Rischio/beneficio incerto
- ✓ Diverse popolazioni studiate
- ✓ Poco considerati parametri ambientali e counselling
- ✓ Pochi studi di confronto tra farmaci
- ✓ Il metodo di rilevazione indiretta può portare a una alterata stima
- ✓ Non sappiamo quale sia la reale utilità della terapia dei BPSD nella storia naturale della malattia di Alzheimer

Conclusioni: le certezze

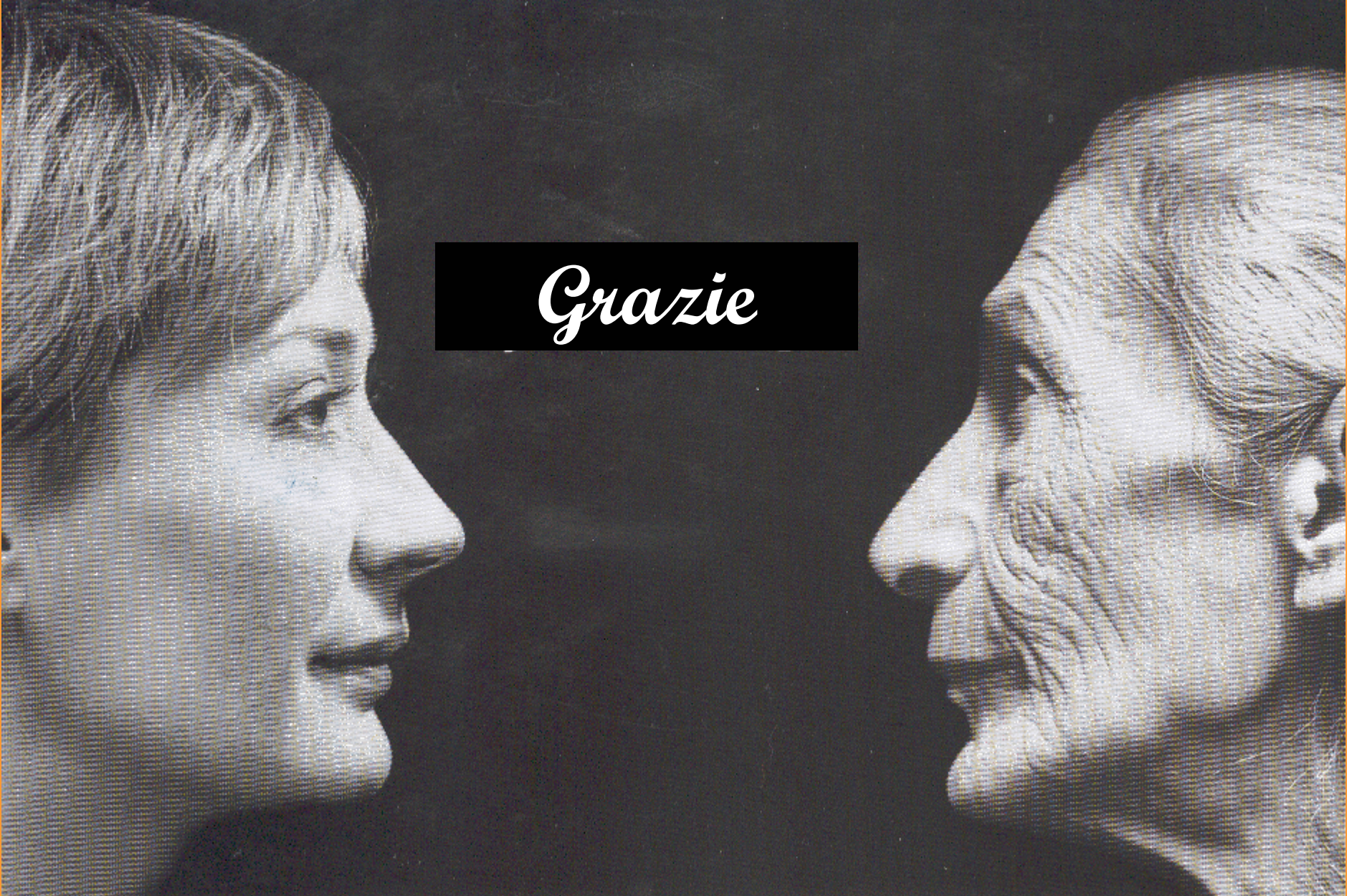
- ✓ Necessità di studi osservazionali a lungo termine
- ✓ Ricercare e possibilmente rimuovere la causa del disturbo comportamentale
- ✓ Utilizzare strategie terapeutiche non farmacologiche
- ✓ Curare contemporaneamente il caregiver, l'ambiente e la persona malata
- ✓ Conoscere il profilo rischio/beneficio di ogni paziente, soprattutto il rischio cerebro-vascolare

Conclusioni: le certezze

- ✓ Non utilizzare, se non in acuto e per poco tempo, farmaci sicuramente dannosi per l'anziano (aloperidolo)
- ✓ Trattare con antipsicotici solamente i sintomi più rilevanti
- ✓ Iniziare la terapia a bassi dosaggi e titolare gradualmente
- ✓ Provare a ridurre o sospendere l'antipsicotico una volta stabilizzati i sintomi
- ✓ Evitare la contemporanea somministrazione di antipsicotici
- ✓ Evitare l'associazione con benzodiazepine



“Io non sono il mio comportamento,
io sono una persona.
Per favore, aiutami!”



Grazie