



Assessorato Politiche per la Salute

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

CRITERI DI APPLICAZIONE DELLA NOTA AIFA 85
e PIANO TERAPEUTICO

Prima versione *Ottobre 2007*
Revisione *Ottobre 2009*

Si ringraziano, per il lavoro svolto, i componenti dei gruppi di lavoro che hanno collaborato alla stesura del presente documento.

Gruppo di lavoro 1° versione	Gruppo di lavoro revisione
Dott. Fernando Anzivino, Azienda Ospedaliera di Ferrara Dott. Piero Angelo Bonati, Azienda USL di Reggio Emilia Dott.ssa Antonella Carafelli, Regione Emilia-Romagna Dott. Enrico Ghidoni, Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia Dott.ssa Ester Sapigni, Regione Emilia-Romagna	Prof.Roberto D'Alessandro, CRF Dott.Angelo Fioritti, CRF Dott.ssa Lorenza Gamberini, CRF Dott.ssa Ester Sapigni, CRF Dott.Carlo Piccinni, CReVIF Prof.Nicola Montanaro, CRF

Nuovi criteri di applicazione della nota AIFA 85

INDICE

1. PREMESSA	2
2. COSA È CAMBIATO DAI PRECEDENTI CRITERI DI APPLICAZIONE (OTTOBRE 2007)	2
3. UNITÀ VALUTATIVE E DI TRATTAMENTO	2
4. LA NUOVA NOTA AIFA N. 85	3
Criteri di eleggibilità al trattamento	3
Criteri di esclusione dalla terapia:	3
Criteri di interruzione del trattamento	4
Evidenze scientifiche sulla memantina	4
Problematiche relative allo switch prescrittivo	5
Problematiche relative alla co-prescrizione di memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi.....	5
Programma terapeutico e valutazione della risposta.....	5
La formulazione transdermica della rivastigmina tra le opzioni del nuovo piano terapeutico	6
Il nuovo piano terapeutico	6
5. RACCOLTA DATI A LIVELLO REGIONALE	7

1. PREMESSA

L'AIFA, con Determinazione del 6 marzo 2009 - GU n.65 19 marzo 2009 e Determinazione 22 settembre 2009 – GU n.238 13 ottobre 2009, ha modificato la nota 85, concernente l'utilizzo degli inibitori dell'acetilcolinesterasi e della memantina nei pazienti con malattia di Alzheimer (all. 1).

Il presente documento è finalizzato a fornire informazioni sulle modifiche effettuate e gli strumenti per consentire un governo dell'assistenza mirata a qualificare la prestazione, in modo da rendere più omogenee le modalità prescrittive tramite l'adozione di un nuovo MODELLO regionale di Piano Terapeutico (all. 2) ed a modificare il monitoraggio regionale delle prescrizioni, affinché le informazioni raccolte permettano di fornire dati di sintesi sull'applicazione della nota AIFA 85.

2. COSA È CAMBIATO DAI PRECEDENTI CRITERI DI APPLICAZIONE (OTTOBRE 2007)

In seguito alla modifica della nota AIFA 85 con l'inserimento della memantina e la definizione dei valori MMSE per la classificazione della severità della malattia, si è reso necessario una modifica del piano terapeutico, nonché dei criteri di applicazione della nota stessa.

Le modifiche principali contenute in questo aggiornamento riguardano i seguenti punti:

- modifiche della nota AIFA n.85;
- evidenze scientifiche sulla memantina;
- problematiche relative alla co-somministrazione di memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi;
- la formulazione transdermica della rivastigmina tra le opzioni del nuovo piano terapeutico;
- il nuovo piano terapeutico.

3. UNITÀ VALUTATIVE E DI TRATTAMENTO

Attualmente nella nostra regione una rete di consultori/centri esperti/centri delegati, distribuiti su tutto il territorio, garantisce una valutazione approfondita per la diagnosi della malattia di Alzheimer e l'individuazione dei casi eleggibili al trattamento con i farmaci di interesse.

A tali strutture, presenti nell'ambito dei dipartimenti ospedalieri e dei servizi delle AUSL, viene confermato il ruolo di unità funzionali multiprofessionali basate sul coordinamento delle competenze specialistiche.

L'intervento dei Consultori/centri esperti per le demenze non è riferito soltanto alla malattia di Alzheimer e la funzione diagnostica e di somministrazione e monitoraggio dei farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi non esaurisce i compiti e le funzioni del Consultorio/centro esperto/centro delegato.

È noto, infatti, che l'intervento farmacologico sia una delle strategie di intervento possibili e raggiunga i migliori risultati all'interno di una più complessiva strategia assistenziale, attenta a garantire altri interventi (non farmacologici) di sostegno al paziente ed ai familiari. Tali azioni costituiscono una parte significativa delle "cure" possibili per i malati di Alzheimer e sono oggetto di particolare monitoraggio e diffusione dei dati raccolti da parte della Regione, consultabili all'indirizzo internet <http://www.emiliaromagnasociale.it/wcm/emiliaromagnasociale/home/anziani/demenze/approfondimenti/avanzamento.htm>

Ai fini dell'applicazione della nota AIFA 85 i consultori/centri esperti/centri delegati debbono garantire i seguenti requisiti:

- a. valutazione del soggetto con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- b. mantenimento del contatto e dell'interazione continua con il medico di medicina generale in modo che sia garantita la continuità delle cure dell'ammalato;

- c. impegno a rispettare il monitoraggio dei trattamenti e le indicazioni regionali
- d. impegno a compilare la scheda di piano terapeutico prevista dalla nota AIFA 85, secondo quanto formulato in sede regionale

4. LA NUOVA NOTA AIFA N. 85

La nuova nota AIFA 85 conferma che la prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle strutture individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con diagnosi di "probabile malattia di Alzheimer" di grado lieve e moderato. Il nuovo testo della nota inserisce la memantina tra i farmaci rimborsabili e definisce i valori MMSE entro cui la prescrizione dei farmaci in questione può avvenire a carico del SSN, dividendo tra:

- MMSE tra 21 e 26 (grado lieve) per la prescrizione di donepezil, rivastigmina e galantamina;
- MMSE tra 10 e 20 (grado moderato) per la prescrizione di donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina.

Ai consultori/centri esperti/centri delegati è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo al 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, per tutti i farmaci della nota (inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina):

- 1) a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico
- 2) a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico
- 3) ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

Si ritiene utile chiarire, ai fini di un'omogenea applicazione della nota, gli aspetti relativi a:

- a. criteri di eleggibilità (e di esclusione) al trattamento
- b. criteri di interruzione al trattamento
- c. problematiche relative allo switch prescrittivo
- d. programma terapeutico e valutazione della risposta
- e. piano terapeutico

Criteri di eleggibilità al trattamento

I consultori/centri esperti/centri delegati effettuano la diagnosi o, eventualmente, confermano una diagnosi precedente e stabiliscono il grado di severità secondo il MMSE (corretto per età e scolarità).

Il grado di severità della malattia sarà definito nel modo seguente:

- lieve con MMSE tra 21 e 26
- moderato con MMSE tra 10 e 20

I pazienti con diagnosi confermata di probabile Demenza di Alzheimer (DA) lieve-moderata verranno, inoltre, valutati sul piano funzionale utilizzando specifiche scale (ADL e IADL come valutazione minima comune).

I criteri di eleggibilità al trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina sono:

- Malattia di Alzheimer probabile secondo i criteri NINCDS-ADRDA (vedi tabella 1)
- Gravità lieve-moderata della malattia
- Sintomi presenti da almeno 6 mesi

Criteri di esclusione dalla terapia:

- diagnosi di demenza diversa dalla malattia di Alzheimer probabile secondo i criteri NINCDS-ADRDA

- durata di malattia inferiore a 6 mesi
- demenza severa (CDR = 0 superiore a 3 oppure MMSE inferiore o uguale 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 A-V
- epilessia, ictus in atto o lesioni cerebrali focali estese
- nota ipersensibilità ai colinomimetici/memantina.

Criteri di interruzione del trattamento

- Il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità, 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 del MMSE è eguale o inferiore a 10 (livello di demenza grave), 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.

Evidenze scientifiche sulla memantina

La memantina, approvata inizialmente con l'indicazione "trattamento della malattia di Alzheimer da moderatamente grave a grave", nel 2005 ha ottenuto dall'EMA la seguente variazione dell'indicazione: "trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave".

L'efficacia della memantina è stata valutata in tre diverse condizioni cliniche: malattia di Alzheimer moderata-grave, malattia di Alzheimer lieve-moderata e demenza vascolare lieve-moderata. In tutti gli studi la memantina è stata confrontata con il placebo, anche nel caso della malattia di Alzheimer lieve-moderata per la quale esistono i farmaci inibitori dell'acetil-colinesterasi (donepezil, rivastigmina, galantamina). In linea con quanto previsto dalle linee guida EMA, gli studi in esame hanno valutato, tramite scale *ad hoc*, tre domini: cognitivo, funzionale e risposta clinica complessiva.

La Review Cochrane, "Memantine for dementia" pubblicata nel 2006, ha preso in considerazione gli studi più rappresentativi sull'argomento, e ha valutato il trattamento della malattia di Alzheimer moderata-grave e quello della forma lieve-moderata. Relativamente al trattamento della malattia di Alzheimer moderata-grave, la Review prende in esame 2 studi, uno che ha valutato la memantina in monoterapia vs placebo, e uno la combinazione memantina + donepezil vs placebo + donepezil. Tali studi hanno evidenziato benefici lievi sia a livello cognitivo (2,97 punti di guadagno sulla scala SIB di 100 punti complessivi) sia a livello funzionale (1,27 punti di guadagno sulla scala ADCS-ADL di 54 punti). Questi benefici modesti sono stati confermati dalla valutazione globale (guadagno di 0,28 punti sulla scala CIBIC plus di 7 punti), nonché da quella relativa alla sfera comportamentale (guadagno di 2,76 punti sulla scala NPI di 144 punti totali). I dati relativi agli studi clinici del trattamento della memantina nella malattia di Alzheimer lieve-moderata hanno mostrato un beneficio modesto nei pazienti trattati. Infatti, i dati di tre studi, non pubblicati, in cui la memantina è stata confrontata in monoterapia verso il placebo, hanno riportato solo un lieve beneficio per l'ambito cognitivo (guadagno di 0,99 punti sulla scala ADAS-Cog di 70 punti) e per la valutazione globale (guadagno di 0,13 punti sulla scala CIBIC-plus di 7 punti), mentre non è stata riportata nessun beneficio per l'ambito funzionale e comportamentale.

Successivamente alla pubblicazione della Review Cochrane, sono stati prodotti altri studi o rassegne che non modificano sostanzialmente quanto affermato della revisione Cochrane (Van Dyck et al. 2007, Maidment et al. 2008 e Raina P et al. 2008).

Nel complesso è possibile affermare che benefici di entità lieve, in termini di guadagno sulle diverse scale di valutazione, sono stati rilevati esclusivamente per la malattia di Alzheimer moderata-grave. Per la forma lieve-moderata i benefici sono inferiori rispetto a quelli visti per la forma moderata-grave.

Problematiche relative allo switch prescrittivo

Nel caso si assista a perdita di efficacia del farmaco o effetti collaterali non tollerati, si può effettuare uno switch terapeutico verso un altro inibitore delle colinesterasi o verso la memantina, per cui sarà necessario un controllo di tollerabilità ed efficacia (seguire la prassi come per un inizio terapia, controllo al 1° mese e al 3° mese, ma tenendo conto che le dosi possono essere aumentate più rapidamente).

Lo switch da un farmaco inibitore dell'acetilcolinesterasi alla memantina è possibile in caso di documentata evoluzione della malattia con un passaggio da una forma lieve (MMSE tra 21 e 26) a una forma moderata (MMSE tra 20 e 10), in quanto la memantina è rimborsata dal SSN solo in condizioni di Alzheimer moderato.

Problematiche relative alla co-prescrizione di memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi

La memantina e gli inibitori dell'acetilcolinesterasi agiscono con meccanismi d'azione differenti: la prima è un modulatore del recettore NMDA (N-Metil-D-Aspartato), mentre gli altri causano un'inibizione dell'enzima acetilcolinesterasi. Questa diversità di meccanismo d'azione potrebbe portare ad una scelta di terapia in associazione dei farmaci. Tuttavia, occorre tener presente che non esistono studi clinici che dimostrano efficacia e soprattutto sicurezza di tale approccio. Nella letteratura scientifica sono presenti pochissimi studi che hanno indagato gli effetti di questa associazione. Oltre al trial in cui si è valutato l'effetto di una terapia con memantina + donepezil vs donepezil in pazienti con malattia di Alzheimer moderata-grave (Tariot et al. JAMA 2004) i cui risultati sono stati precedentemente commentati (si veda paragrafo Evidenze scientifiche sulla memantina), nel Febbraio 2009 è stato pubblicato uno studio osservazionale (Lopez et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009) sugli effetti a lungo termine sull'uso concomitante di memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi. Nonostante tale ricerca conclude riconoscendo alcuni vantaggi di questa associazione, occorre precisare che si tratta di uno studio osservazionale che considera come misure di efficacia il tempo di permanenza nelle "case di cura" e non i parametri riconosciuti dalle linee guida internazionali (EMA) per la valutazione dei farmaci per la malattia di Alzheimer.

La mancanza di evidenze scientifiche a supporto dell'associazione escludono quindi la possibilità di co-prescrizione della memantina con gli altri farmaci della nota 85 e suggeriscono un utilizzo della memantina come alternativa terapeutica (in monoterapia) ai farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi, nei soli pazienti con malattia di Alzheimer moderata (MMSE compreso tra 10 e 20).

Programma terapeutico e valutazione della risposta

Nei casi di malattia di Alzheimer lieve (MMSE compreso tra 21 e 26), eleggibili al trattamento con i soli inibitori delle colinesterasi, si potrà iniziare, a scelta, con uno dei tre principi attivi (donepezil, rivastigmina o galantamina).

Il donepezil andrà iniziato a dosi di 5 mg/die ed eventualmente aumentato fino a 10 mg/die.

La rivastigmina sarà iniziata a dosi di 1,5mg x 2/die; le dosi saranno progressivamente aumentate di 1,5 mg ad intervalli di almeno 15-30 giorni fino ad un massimo di 6 mg x 2/die. Tale procedura permette di ottimizzare la dose individuale.

La galantamina sarà iniziata alla dose di 4 mg X 2 e le dosi saranno gradualmente aumentate fino alla dose massima efficace (ad intervalli di almeno 7 giorni, fino alla dose massima di 12 mg X 2).

Nei casi di malattia di Alzheimer moderata (MMSE compreso tra 10 e 20), oltre ai già menzionati inibitori delle colinesterasi sarà possibile optare per un trattamento con memantina.

La memantina deve essere somministrata in dosi giornaliere; l'aumento del dosaggio dovrà avvenire partendo da 5 mg al giorno per una settimana e aumentando di 5 mg in 5 mg ogni settimana (eventualmente dividendo la compressa), fino ad un massimo di 20 mg (dose massima giornaliera).

Nelle sperimentazioni cliniche gli inibitori delle colinesterasi hanno mostrato una frequenza di risposte positive, mediamente e al netto dell'effetto placebo, del 30-40%. Questo dato indica che una percentuale non trascurabile di pazienti non risponde al trattamento con questi farmaci. Dal punto di vista clinico si pone pertanto il problema di come e quando valutare se il paziente ha risposto al trattamento. Queste considerazioni sono state estese anche alla memantina, pertanto per tutti i farmaci della nota 85 è richiesto il seguente programma per la 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 (consultori/centri esperti e centri delegati), i pazienti saranno comunque seguiti regolarmente dai medici di medicina generale che avranno il compito di sorvegliare, nell'ambito della normale gestione del paziente con malattia di Alzheimer, 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.

Nell'ambito del monitoraggio della tollerabilità dei farmaci anticolinesterasici e della memantina la nota AIFA non contempla l'effettuazione di esami strumentali. Va comunque ricordato che, per il particolare profilo farmacologico e per il fatto che i pazienti sottoposti a trattamento sono frequentemente soggetti anziani o molto anziani, in casi in cui vi siano indicazioni cliniche specifiche è opportuno integrare la valutazione clinica a 3 e 9 mesi con l'esecuzione di un controllo elettrocardiografico ed un'indagine ematochimica di routine, da confrontare con gli esami effettuati prima del trattamento.

La formulazione transdermica della rivastigmina tra le opzioni del nuovo piano terapeutico

Nel Prontuario terapeutico regionale dal gennaio 2009 è stata inserita la formulazione transdermica (cerotto) della rivastigmina. Questa forma farmaceutica è prescrivibile "limitatamente ai pazienti per cui la via orale non è utilizzabile". Pertanto nel nuovo MODELLO di Piano Terapeutico per la prescrizione di tutti i farmaci della nota 85, si è ritenuto indispensabile prevedere tale opzione terapeutica, corredata da un quesito riguardante l'impossibilità ad assumere il farmaco per via orale. Infatti, questa formulazione dovrebbe essere impiegata solo nei pazienti in cui problemi di disfagia o altri problemi gastrointestinali non consentono la somministrazione orale.

La rivastigmina cerotto è disponibile in due differenti dosaggi, 4,6 mg/ 24 ore e 9,5 mg/24 ore. Si dovrà iniziare il trattamento con 4,6 mg/24 ore e, dopo un minimo di quattro settimane di trattamento e se, a giudizio del medico curante, la dose risulta ben tollerata, questa deve essere aumentata a 9,5 mg/24 ore (dose giornaliera di mantenimento). Particolare attenzione dovrà essere posta nel caso in cui si opera un passaggio dalle formulazioni orali di rivastigmina ai cerotti transdermici (per ulteriori dettagli si rimanda alla scheda tecnica del prodotto).

Il nuovo piano terapeutico

L'insieme delle informazioni necessarie per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico della malattia di Alzheimer è raccolto tramite il piano terapeutico (PT) posto in allegato (allegato 2).

Il nuovo modulo presenta le seguenti modifiche:

- inserimento della memantina come opzione terapeutica
- inserimento della rivastigmina transdermica (cerotto) prescrivibile solo "limitatamente ai pazienti per cui la via orale non è utilizzabile"
- inserimento del campo di grado di severità della malattia (lieve o moderato)

- inserimento del cambiamento di grado di severità (da lieve a moderato) tra le opzioni che determinano la sostituzione del farmaco.

I contenuti di detto PT possono confluire in diversa modulistica, e sono vincolanti per la prescrizione di farmaci anticolinesterasici e di memantina, sia per i nuovi pazienti inseriti in terapia, sia per le visite di follow-up dei pazienti già in trattamento. Il piano terapeutico viene compilato ogni volta che il paziente viene visitato presso l'unità valutativa (consultorio/centro esperto e centro delegato).

Il piano terapeutico deve essere trasmesso ai Servizi farmaceutici dell'AUSL di residenza del paziente e reso noto al medico di medicina generale, secondo modalità concordate all'interno delle varie Aziende.

Il modello di PT, posto in allegato, contiene, con carattere "grassetto" e "maiuscolo" i dati oggetto del monitoraggio regionale più avanti descritti.

5. RACCOLTA DATI A LIVELLO REGIONALE

La peculiarità delle evidenze a supporto dei contenuti della Nota AIFA 85, la numerosità dei trattamenti in atto nella nostra Regione, unitamente alla rilevanza assunta nell'ambito della gestione complessiva delle persone con DA, confermano la necessità di condurre il monitoraggio regionale dei piani terapeutici, con la collaborazione dei servizi farmaceutici aziendali. Il flusso informativo è mirato a raccogliere elementi che consentano una lettura dell'applicazione della nota AIFA 85 e dell'andamento del fenomeno prescrittivo.

Il monitoraggio regionale dei dati di prescrizione dei farmaci della nota AIFA 85 è riferito al triennio 2008-2010, con trasmissione semestrale dei dati.

Gli elementi individuati per il monitoraggio sono rilevabili dai piani terapeutici compilati dai consultori/centri esperti/centri delegati, e riferiti alla terapia prescritta (nota AIFA 85), alla valutazione cognitiva (MMSE) e funzionale (IADL/ADL), alle variazioni dei PT (dosaggio, switching e sospensione) e motivazioni delle stesse, alla durata del trattamento (data inizio e sospensione). I dati del monitoraggio sono inseriti su file excel (in attesa della diffusione nelle ASL del sistema SiDeW) opportunamente predisposto ed aggiornato in funzione alle modifiche apportate alla Nota AIFA 85 descritte nel presente documento.

Tabella 1

Criteria per la diagnosi di malattia di Alzheimer (NINCDS-ADRDA)
(da McKhann Get al. *Neurology* 34:939-944, 1984).

I. Criteri per la diagnosi clinica di *malattia di Alzheimer* **PROBABILE**

1. Demenza stabilita dall'esame clinico e documentata dal Mini Mental Test, dalla Blessed Dementia Scale, o da esami similari, e confermata da test neuropsicologici
2. Deficit di due o più aree cognitive
3. Peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive
4. Assenza di disturbi della coscienza
5. Esordio tra i 40 ed i 90 anni, più spesso dopo i 65
6. Assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesici progressivi

II. La diagnosi di *malattia di Alzheimer* **PROBABILE** è suffragata da

1. Deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia), e la percezione (agnosia)
2. Compromissione delle attività quotidiane e dei "pattern" di comportamento
3. Familiarità positiva per analoghi disturbi, particolarmente se confermati dal punto di vista neuropatologico
4. Conferme strumentali di:
 - normalità dei reperti liquorali standard
 - normalità o aspecificità dell'EEG
 - atrofia cerebrale alla TAC cerebrale con documentata progressione dopo osservazioni seriate

III. Altre caratteristiche cliniche In accordo con la diagnosi di *malattia di Alzheimer* **PROBABILE** includono, dopo l'esclusione di cause alternative di demenza:

1. "Plateau" nella progressione della malattia
2. Associazione di depressione, insonnia, incontinenza sfinterica, disturbi della percezione, reazioni verbali emotive o fisiche di tipo catastrofico, disturbi sessuali, calo ponderale
3. Altre anomalie neurologiche, specialmente nei casi con malattia in fase avanzata, comprendenti segni motori quali ipertono, mioclonie o disturbi della marcia
4. Crisi epilettiche nella malattia in fase avanzata
5. TAC encefalica normale per l'età

IV. Caratteristiche che rendono la diagnosi di *malattia di Alzheimer* **PROBABILE** incerta:

1. Esordio acuto, apoplettiforme
2. Presenza di segni neurologici locali quali emiparesi, deficit sensitivi, alterazioni campimetriche ed incoordinazione nelle fasi precoci della malattia
3. Crisi o disturbi della marcia all'esordio o nelle fasi iniziali del decorso della malattia

V. La diagnosi clinica di *malattia di Alzheimer* **POSSIBILE**:

1. Può essere formulata sulla base di una sindrome demenziale, in assenza di disturbi neurologici, psichiatrici o sistemici in grado di causare demenza, e in presenza di variazioni dell'esordio, delle modalità di presentazione o del decorso
2. Può essere formulata in presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante, possibilmente responsabile di demenza, non considerata tuttavia la vera causa della demenza
3. Dovrebbe essere utilizzata nella ricerca quando un deficit cognitivo isolato, progressivo e grave sia evidenziabile in assenza di altre cause identificabili

VI I criteri per la diagnosi di *malattia di Alzheimer* **DEFINITA** sono:

1. I criteri clinici di malattia di Alzheimer **PROBABILE** e
2. documentazioni neuropatologiche biotipiche o autotipiche.

Allegato 1

Nota AIFA 85 Determinazione AIFA 22 settembre 2009, G.U. n.238 del 13 ottobre 2009

Nota 85

<p>Inibitori dell'acetilcolinesterasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - donepezil - galantamina - rivastigmina <p>Antagonisti del recettore per il glutammato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - memantina 	<p>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con malattia di Alzheimer</p> <p>-di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 (donepezil, rivastigmina, galantamina) o moderato, con MMSE tra 10 e 20 (donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina).</p> <p>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.</p> <p>Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.</p> <p>La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 tre 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.
---	--

Background

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 era la dimostrazione di una loro efficacia nel ritardare il declino cognitivo e funzionale associato alla DA, a fronte di un buon profilo di tollerabilità. Tali premesse sembrano però non essere confermate dai risultati di recenti revisioni sistematiche e di uno studio controllato di ampie dimensioni. Da questi studi risultano di dubbia rilevanza clinica i benefici statisticamente significativi emersi utilizzando sia strumenti di valutazione globale sia scale cognitive.

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 e 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 di effetti avversi è significativamente maggiore tra i trattati con donepezil rispetto a quelli con placebo (6), 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 su 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 pazienti 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, costi 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 nelle scale cognitive e funzionali, ma ha messo in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e la costo-efficacia del farmaco. Una revisione sistematica Cochrane14 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) nell'attività della vita quotidiana. Nausea (ARI = 17%) e vomito (ARI = 14%) sono gli effetti avversi più comunemente associati alla terapia, e causano il 9% in più di sospensioni del trattamento rispetto al placebo.

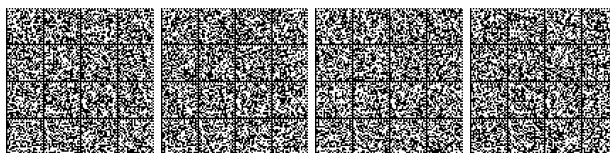
Per quanto riguarda la galantamina, una revisione sistematica che ha incluso 8 trial, di cui 6 pubblicati, mostra un miglioramento cognitivo (testato mediante la scala ADAS-Cog) e globale (scale CIBIC plus o CGIC) rispetto al placebo a dosi comprese tra 16 e 36 mg/die in soggetti con DA di grado lieve-moderato. 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 del placebo sospensioni della terapia (ARI = 14%).

Due metanalisi, pubblicate nel 2004 e nel 2005, hanno analizzato in maniera cumulativa i risultati di RCT di confronto tra i vari inibitori dell'AChE ed il placebo. Sostanzialmente, le conclusioni dei due lavori sono simili: nei pazienti con DA il trattamento con inibitori dell'AChE produce benefici statisticamente significativi sia utilizzando strumenti di valutazione globale (scala CIBIC plus o la scala GCI), sia quando si utilizzano scale cognitive (ad es. la ADAS-Cog). L'effetto terapeutico sul quadro clinico globale degli inibitori dell'AChE rispetto al placebo è del 9% (IC 95% 6-12), corrispondente a un Number Needed to Treat (NNT) di 12 (IC 95% 9-16). Ciò significa che per ottenere un miglioramento clinico globale di qualsiasi entità in un nuovo paziente è necessario trattare 12 pazienti. L'analisi dei dati di sicurezza, cioè il calcolo del Number Needed to Harm (NNH), porta a stime analoghe: ogni 12 pazienti trattati con inibitori dell'AChE (IC 95% 10-18) si avrà un nuovo paziente con effetti avversi. Per quanto concerne la sicurezza di questi farmaci considerati globalmente, la proporzione dei pazienti trattati che interrompe la terapia è maggiore che nel gruppo placebo (ARI = 8%), particolarmente a causa di effetti avversi (ARI = 7%). L'apparente "pareggio" tra benefici e rischi, in termini di NNT e NNH, va interpretato considerando l'importanza di un potenziale guadagno in termini di deterioramento clinico in un paziente affetto da DA a fronte della comparsa di effetti avversi che, pur potendo portare in molti casi a una sospensione del trattamento, sono reversibili e non gravi. L'entità del miglioramento clinico globale è tuttavia modesta, e la sua ricaduta su esiti assistenziali rilevanti, quali il carico assistenziale per i caregiver o un ritardo nella istituzionalizzazione del paziente, resta ancora da chiarire.

Gli studi principali che dimostrano l'efficacia della memantina in soggetti con DA di entità moderata sono recenti (Peskind et al., 2006; Backchine, 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 Backchine (2007) hanno evidenziato una risposta significativa in ambito cognitivo e funzionale, mentre la valutazione di Posteinsson 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 di 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%.



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).



Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco Alzheimer e inibitori delle colinesterasi : c'è qualcosa di nuovo ? Bollettino di Informazione sui Farmaci 2006;1:19-25.
2. Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003.
3. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004;363:2105-15.
4. Drugs for Alzheimer's disease. Therapeutic Letter 2005; www.ti.ubc.ca/PDF/56.pdf (ultimo accesso verificato il 22/11/2006).
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2006; 366:2112-7.
6. Holmes C, Burns A, Passmore P, Forsyth D, Wilkinson D. AD2000: design and conclusions. Lancet 2004;364:1213
7. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005; 331:321-7.
8. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a metaanalysis. CMAJ 2003; 169:557-64.
9. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal n. 19. www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER_full_guidance.pdf
10. Sano et al. N Engl J Med 1997; 336:1216-1222
11. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Int J Geriatr Psychiatry 2004;19:624-33.
12. Peskind et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2006; 14:704-15.
13. Backchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis. 2007 Jul;11(4):471-9.
14. Porsteinsson et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. 2008; 5:83-9.

09A11816



Allegato 2

Piano Terapeutico per l'inserimento in terapia e per il follow-up dei trattamenti con anticolinesterasici e memantina nella Demenza di Alzheimer

Piano Terapeutico - INSERIMENTO IN TERAPIA

DATA DELLA VISITA

DATI DEL PAZIENTE

Cognome e Nome Codice fiscale

CODICE PAZIENTE PER FLUSSO DATI (codice AUSL di 3 cifre + numerazione progressiva paziente di 4 cifre + identificativo centro demenze di 2 cifre)

Indirizzo.....

Comune di residenza () **DATA DI NASCITA** **SESSO** M F

Recapiti Telefonici

AUSL di residenza

Medico curante dr.

DIAGNOSI

Probabile demenza di Alzheimer secondo i criteri NINCDS-ADRDA - **Data Prima diagnosi**

MMSE /30 **MMSE CORRETTO** /30 **IADL / 8F 5M** **ADL /6**

Alzheimer lieve (MMSE tra 21 e 26)

Alzheimer moderato (MMSE tra 10 e 20)

PRESENZA DI MALATTIE CONCOMITANTI CHE RICHIEDONO PARTICOLARI CAUTELE D'USO

<input type="checkbox"/> Diabete	<input type="checkbox"/> Asma	<input type="checkbox"/> Insufficienza epatica
<input type="checkbox"/> Ipertensione	<input type="checkbox"/> Broncopneumopatia ostruttiva	<input type="checkbox"/> Ulcera gastroduodenale
<input type="checkbox"/> Disturbi del ritmo cardiaco	<input type="checkbox"/> Insufficienza renale	<input type="checkbox"/> Disturbi SNC

PRECEDENTI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

<input type="checkbox"/> Donepezil	<input type="checkbox"/> Memantina	<input type="checkbox"/> Antidepressivi
<input type="checkbox"/> Rivastigmina	<input type="checkbox"/> Anticolinergici	<input type="checkbox"/> Antipsicotici
<input type="checkbox"/> Galantamina	<input type="checkbox"/> Anticonvulsivanti	<input type="checkbox"/> Altri farmaci SNC

PIANO TERAPEUTICO ASSEGNATO

Farmaco	Posologia (dose/die) ³	Durata (settimane)
<input type="checkbox"/> DONEPEZIL (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> RIVASTIGMINA (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> RIVASTIGMINA cerotto¹ (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> GALANTAMINA (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> MEMANTINA² (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> Altri farmaci SNC (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> (.....mg/die)

1. Rivastigmina cerotto: impossibilità di somministrazione orale () SI () NO

2. Memantina prescrivibile solo in monoterapia

3. Nel campo "Posologia" è possibile indicare lo schema terapeutico da seguire, mentre tra parentesi inserire la dose totale giornaliera espressa in mg, per il monitoraggio regionale.

Medico prescrittore _____

Timbro e Firma

Consultorio/centro esperto/centro delegato demenze
 Città _____
 Unità Operativa di ... _____
 Resp.: dr.... _____



ITARIO REGIONALE
 GNA

Piano terapeutico - FOLLOW-UP

DATA DELLA VISITA (a _____ Settimane; **A** _____ **MESI** dalla precedente visita)

DATI DEL PAZIENTE

Cognome e NomeCodice fiscale

CODICE PAZIENTE PER FLUSSO DATI (codice AUSL di 3 cifre + numerazione progressiva paziente di 4 cifre + identificativo centro demenze di 2 cifre)

VALUTAZIONE

MMSE /30 **MMSE CORRETTO /30** **IADL / 8F 5M** **ADL /6**
 Alzheimer lieve (MMSE tra 21 e26)
 Alzheimer moderato (MMSE tra 10 e 20)

DATI SULLA TERAPIA, TOLLERABILITA' E COMPLIANCE

Ha assunto la terapia (farmaci Nota 85): **farmaco****dose/die** dal al

- Nessun evento avverso rilevato
- Eventi avversi rilevati possibilmente correlati al trattamento

MODIFICHE ALLA TERAPIA **NO (prosegue terapia in corso)** **SI (e motivazioni):**

<input type="checkbox"/> Variazione dosaggio	<input type="checkbox"/> Sostituzione farmaco e Posologia (dose/die) ³	<input type="checkbox"/> Sospensione
<input type="checkbox"/> nuovo dosaggio	<input type="checkbox"/> DONEPEZIL (.....mg/die)	
<input type="checkbox"/> Posologia (dose/die)³	<input type="checkbox"/> RIVASTIGMINA (.....mg/die)	
<input type="checkbox"/>(.....mg/die)	<input type="checkbox"/> RIVASTIGMINA cerotto¹ (.....mg/die)	
	<input type="checkbox"/> GALANTAMINA (.....mg/die)	
	<input type="checkbox"/> MEMANTINA² (.....mg/die)	
Motivazioni:	Motivazioni:	Motivazioni:
<input type="checkbox"/> ricerca ottimizzazione dose	<input type="checkbox"/> perdita di efficacia	<input type="checkbox"/> scarsa compliance
<input type="checkbox"/> altro:	<input type="checkbox"/> effetti collaterali	<input type="checkbox"/> scarsa tollerabilità
	<input type="checkbox"/> evoluzione malattia (da lieve a moderata)	<input type="checkbox"/> insufficiente beneficio
	<input type="checkbox"/> altro:	<input type="checkbox"/> MMSE <10
		<input type="checkbox"/> decesso
		<input type="checkbox"/> altro:

1. Rivastigmina cerotto: impossibilità di somministrazione orale () **SI** () **NO**

2. Memantina prescrivibile solo in monoterapia

3. Nel campo "Posologia" è possibile indicare lo schema terapeutico da seguire, mentre tra parentesi inserire la dose totale giornaliera espressa in mg, per il monitoraggio regionale.

Prosegue, visita successiva in data

Medico prescrittore _____

Timbro e Firma