



Linea Guida
Diagnosi e trattamento di demenza e
Mild Cognitive Impairment



TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DEI
SINTOMI COGNITIVI

Quesiti 15, 16, 17, 18, 19

Andrea Stracciari

Comitato Tecnico Scientifico
Membro Tavolo permanente Demenze ISS



Premesse - I

- I farmaci disponibili attualmente, autorizzati dalle autorità regolatorie per il trattamento della AD, sono rappresentate dagli **inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI)** quali donepezil, galantamina, rivastigmina, e dalla **memantina**, antagonista dei recettori NMDA del glutammato.
- **Nessuno di questi farmaci ha tuttavia mostrato un'azione neuroprotettiva**, di avere cioè capacità di interferire con il decorso progressivo della degenerazione e del declino cognitivo. Questi farmaci rappresentano un **trattamento esclusivamente sintomatico**, offrendo un miglioramento modesto dei sintomi cognitivi e mantenendo più a lungo le abilità funzionali quotidiane nel medio termine (come misurato da scale quali ADAS-Cog, ADL, CDR). La loro efficacia e tollerabilità appare variabile individualmente.
- **I tre farmaci AChEI in commercio sono sottoposti a precisa regolamentazione di prescrizione**. Sono raccomandati in monoterapia per il trattamento della AD da lieve a moderata solo in seguito all'appropriata valutazione di un medico neurologo, geriatra o psichiatra con competenze specifiche (Nota 85 AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco). La prescrizione con rimborsabilità nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) può avvenire solo da parte di neurologi, geriatri e psichiatri che operino in Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) riconosciuti sul territorio nazionale.
- Il trattamento in monoterapia con **memantina** rappresenta un'opzione per persone con AD moderata che non tollerano il trattamento con AChEI o presentino controindicazioni agli stessi, e per persone con AD grave. La memantina può inoltre essere considerata in aggiunta a terapia con AChEI in caso di malattia moderata e grave a giudizio del medico esperto.
- **Tollerabilità e posologia dei farmaci devono essere monitorate e regolarmente rivalutate.**

Premesse - II

- Il trattamento con AChEI e memantina è stato sperimentato anche in altre forme di demenza, tra cui FTD, VD, LBD. A oggi però, il solo farmaco che ha un'indicazione per il trattamento di una forma di demenza diversa da AD è la **rivastigmina in compresse**, indicata per il trattamento della **demenza da lieve a moderatamente grave associata a malattia di Parkinson**.
- Si pone attenzione anche su **terapie già in commercio per il trattamento di altre patologie**. Questi farmaci, sono stati sperimentati allo specifico scopo di testarne la capacità di rallentare la progressione di demenza o di conversione da *Mild Cognitive Impairment* (MCI) a demenza, intervenendo sui principali fattori di rischio noti per le demenze, come i fattori di rischio cardiovascolari e metabolici.
- Negli ultimi due decenni, enormi sforzi economici hanno permesso di sviluppare terapie altamente innovative con l'obiettivo di agire come farmaci modificanti la storia naturale della malattia (***Disease-Modifying Therapies, DMT***). Negli USA sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) due anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di Ab, **aducanumab** e **lecanemab**.
- Presso EMA (*European Medicines Agency*), è in corso l'iter per l'approvazione di **lecanemab**, farmaco che si è mostrato efficace nel rimuovere le placche amiloidee a livello cerebrale in persone con diagnosi di AD-MCI e AD lieve definita dal dato della PET amiloide.
- Anche un altro anticorpo monoclonale, **donanemab**, in corso di valutazione sia da parte di EMA sia di FDA, ha mostrato un'ottima capacità di rimozione delle forme insolubili di Aβ. Il **miglioramento della performance cognitiva è però minimo**, sottolineando la disconnessione tra carico di patologia amiloidea cerebrale e sintomi clinici.
- Aducanumab e lecanemab, come già altri anticorpi monoclonali, hanno dimostrato un significativo aumento di eventi avversi, in particolare eventi identificabili tramite RM, definiti ***Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA)***, nella loro manifestazione **ARIA-E (edema)** e **ARIA-H (microemorragie)**. Tali eventi, spesso asintomatici, possono tuttavia anche causare sintomi clinici quali cefalea, stato confusionale e cadute, talvolta fatali.

Quesiti

QUESITO 15 - INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI, MEMANTINA E FARMACI BIOLOGICI NELLA DEMENZA DI ALZHEIMER E NEL *MILD COGNITIVE IMPAIRMENT*

Quesito 15a (nuovo). Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con demenza di Alzheimer e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?

Quesito 15b (nuovo). Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?

Quesito 15c (nuovo). Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di un intervento con farmaci biologici (immunizzazione attiva e passiva) in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o demenza di Alzheimer e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?

QUESITO 16 - RIPOSIZIONAMENTO DI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Quesito 16a. Qual è l'utilità di un intervento (riposizionamento) con farmaci che agiscono su possibili concause eziologiche di demenza nel rallentare la progressione dei disturbi cognitivi?

Quesito 16b (nuovo). Qual è l'utilità di un intervento (riposizionamento) con farmaci che agiscono su possibili concause eziologiche di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) nel rallentare la progressione dei disturbi cognitivi?

QUESITO 17 - INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA NELLA DEMENZA DI ALZHEIMER: INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO O CO-PRESCRIZIONE

Quesito 17a. Quanto è efficace la co-prescrizione degli inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina per il trattamento della demenza di Alzheimer?

Quesito 17b. Quando dovrebbe essere interrotto il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina in persone con demenza di Alzheimer?

QUESITO 18 - INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA NELLA DEMENZA ASSOCIATA A MALATTIA DI PARKINSON E NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY

Quesito 18a. Qual è l'efficacia comparativa di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel migliorare i sintomi cognitivi nella demenza associata a malattia di Parkinson?

Quesito 18b. Qual è l'efficacia comparativa di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina nel migliorare i sintomi cognitivi nella demenza a corpi di Lewy?

QUESITO 19 - INIBITORI DELLE ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA NELLE ALTRE DEMENZE

Quesito 19. Qual è l'efficacia di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina per le forme di demenza diverse dalla demenza di Alzheimer?

15b Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	1.345
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	45
Studi inclusi	6
Totale studi inclusi	6

Criteria di eleggibilità

Popolazione	Popolazione > 40 anni con una diagnosi di MCI
Intervento	Farmaci inibitori delle acetilcolinesterasi: <ul style="list-style-type: none">• donepezil, galantamina, rivastigmina. Farmaci inibitori del recettore del NMDA: <ul style="list-style-type: none">• memantina.
Confronti	Placebo
Esiti	<ul style="list-style-type: none">• Esiti cognitivi, funzionali e globali.• Esiti di sicurezza e tollerabilità.• Mortalità.• Conversione a demenza.

Q15 b SINTESI Prove

La revisione sistematica della letteratura ha identificato complessivamente 6 studi che rispondevano ai criteri di eleggibilità predefiniti. Quattro studi valutavano la sicurezza ed efficacia del **donepezil**, uno studio valutava l'efficacia e la sicurezza della **galantamina** e uno studio valutava l'efficacia e la sicurezza della **rivastigmina**. Nessuno studio valutava il trattamento con **memantina** in persone con MCI.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha analizzato le prove relative a efficacia e sicurezza di AChEI nel trattamento del *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Il trattamento con AChEI non mostra alcun beneficio su esiti cognitivi o funzionali, né mostra una riduzione del tasso di progressione da MCI a demenza.

Il trattamento è associato a una serie di eventi avversi, tra cui sintomi gastrointestinali e complicanze di natura cardiaca

Gli studi che sono stati condotti non hanno tenuto in considerazione i diversi sottotipi di MCI. Il GdL ha ritenuto opportuno formulare una raccomandazione di ricerca volta a valutare l'eventuale beneficio degli AChEI e memantina in specifici sottotipi di MCI.

15c Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di un intervento con farmaci biologici (immunizzazione attiva e passiva) in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o demenza di Alzheimer e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	3.015
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	96
Studi inclusi	45
Totale studi inclusi	45

Criteria di eleggibilità

Popolazione	Popol. > 40 anni con diagnosi di demenza di Alzheimer o di MCI
Intervento	Farmaci con attività immunoterapica (attiva o passiva) quali: <ul style="list-style-type: none"> • farmaci ad attività immunoterapica attiva; • anticorpi monoclonali (diretti contro proteina <i>Tau</i> o <i>Ab</i>)
Confronto	Placebo
Esiti	<ul style="list-style-type: none"> • Esiti clinici. • Esiti di sicurezza e tollerabilità: <ul style="list-style-type: none"> ○ eventi avversi; ○ eventi avversi gravi; ○ ARIA-E, ARIA-H; ○ mortalità. • Esiti di rimozione delle proteine <i>target</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ riduzione del carico amiloideo tramite PET; ○ riduzione del carico di <i>Tau</i> tramite PET.

Anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di *Ab*:

• Studi conclusi\interrotti per mancanza di efficacia clinica (per esempio **AAB-003, bapineuzumab, crenezumab, gantenerumab, GSK933776, ponezumab, solanezumab**) o per effetti avversi gravi quali *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* (ARIA), sotto forma di edema vasogenico (ARIA-E) oppure microemorragie (ARIA-H) a livello cerebrale.

Aducanumab (4 RCT) il solo a mostrare qualche effetto clinico, ma rapporto rischio/beneficio non favorevole.

• Studi in corso: **lecanumab** 3 RCT, da 2,5mg/kg bisettimanale a 10mg/kg bisettimanale. Pooled analisi non significativa. Qualche effetto a 10 mg/bisettimanale. Maggiore riduzione nel gruppo trattato rispetto al placebo del carico amiloideo osservato tramite PET. Maggiore frequenza di eventi avversi (ARIA) nel gruppo trattato rispetto al placebo (2 studi).

Donanemab (4 RCT): come lecanemab ha un'azione efficace sulla rimozione delle placche amiloidee misurata alla PET. Il **miglioramento della performance cognitiva è però minimo** (2/4). Maggiore frequenza nel gruppo trattato rispetto ai controlli di eventi avversi (3/4), inclusi ARIA (2/4). Il trattamento con donanemab non interrompe in alcun modo la progressione della demenza.

Anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di proteina *Tau*

gosuranemab, tilavonemab e semorinemab: 4 RCT Nessuno dei mAbs mostra un effetto di *target engagement* nei confronti della proteina *Tau* a livello centrale, come osservato da *Tau*-PET, mentre a livello periferico (plasma e *liquor*) hanno dimostrato capacità di *target engagement*, come indicato dalla riduzione della quantità di proteina *Tau*.

Farmaci ad azione immunoterapica attiva (AN1792 e CAD106, attualmente non più in sperimentazione)

Le prove analizzate non mostrano alcun beneficio sugli esiti cognitivi. Eventi avversi gravi tra cui meningoencefaliti, in alcuni casi risultate fatali.

Raccomandazioni

Quesito 15 b. Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina per il trattamento dei disturbi cognitivi in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?

84. Non offrire inibitori delle acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina e rivastigmina) e memantina per il trattamento del *Mild Cognitive Impairment*. **(FORTE NEGATIVA) (nuova)**

Quesito 15 c. Qual è l'utilità (in termini di efficacia e sicurezza) di un intervento con farmaci biologici (immunizzazione attiva e passiva) in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o demenza di Alzheimer e come dovrebbe essere condotto il monitoraggio?

85. Non offrire gli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di β amiloide come trattamento per *Mild Cognitive Impairment* o demenza di Alzheimer. **(FORTE NEGATIVA) (nuova)**

Raccomandazioni di ricerca

17R Qual è l'efficacia degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina nei diversi sottotipi di *MCI*?

18R Qual è il profilo di sicurezza e l'efficacia degli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di β -amiloide come trattamento per la demenza di Alzheimer o il *Mild Cognitive Impairment* in termini di:

- sicurezza ed efficacia a lungo termine (per esempio eventi ARIA);
- generalizzabilità dei risultati (per esempio in termini di interazioni con trattamenti per comorbidità);
- scelta di esiti che dimostrino la rilevanza clinica dell'effetto del trattamento.

17 b. Quando dovrebbe essere interrotto il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina in persone con demenza di Alzheimer?

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	711
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	5
Studi inclusi	1
Totale studi inclusi	3

Criteria di eleggibilità

Popolazione	Persone di età ≥ 40 anni con diagnosi di demenza di Alzheimer e attualmente in trattamento con donepezil, galantamina, rivastigmina e/o memantina.
Intervento	Interruzione del trattamento farmacologico.
Confronto	<ul style="list-style-type: none">• prosecuzione del trattamento precedente.• Modifica del trattamento (con un altro dei quattro farmaci specificati).• Modifica della dose di trattamento.• Regole alternative di interruzione.
Esiti	<ul style="list-style-type: none">• Esiti clinici, tra cui capacità cognitive, funzionali e comportamentali.• Eventi avversi.• Esperienza e soddisfazione di pazienti e <i>caregiver</i>.• Qualità della vita di pazienti e <i>caregiver</i>.• Uso delle risorse e costi.

Q17 b SINTESI Prove

Dalla strategia di ricerca della LG NICE sono stati identificati due studi primari. L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura ha identificato un ulteriore studio.

I **tre studi** riportano un peggioramento degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE nel gruppo che interrompeva il trattamento rispetto al gruppo che lo proseguiva. Stratificando l'analisi per gravità di malattia, i dati riportano un miglioramento significativo degli esiti cognitivi misurati tramite MMSE solo nel gruppo con AD di grado moderato, mentre non riportano differenze tra gruppi negli esiti cognitivi nelle fasi di malattia di grado moderato-grave. Questi studi utilizzavano il MMSE come unica scala per decidere se interrompere il trattamento oppure proseguirlo. La decisione sull'interruzione o prosecuzione del trattamento con AChEI o memantina non si basava esclusivamente sulla gravità dei sintomi cognitivi misurati al MMSE, ma si basava su una serie di considerazioni valutative di carattere globale, inclusi QoL del paziente e sicurezza e tollerabilità del farmaco.

Non è possibile identificare uno specifico *cut-off* che permetta di raccomandare l'interruzione del trattamento sulla base esclusivamente della gravità di malattia.

Le prove identificate riguardavano gli AChEI, mentre un solo studio su persone con AD grave, identificato dall'aggiornamento della letteratura, considerava anche l'utilizzo di memantina.

Raccomandazioni

Quesito 17 b. Quando dovrebbe essere interrotto il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina in persone con demenza di Alzheimer?

89. Non interrompere il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina in persone con demenza di Alzheimer solo sulla base della gravità di malattia. **(FORTE NEGATIVA)**

Quesito 19. Qual è l'efficacia di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina per le forme di demenza diverse dalla demenza di Alzheimer?

Studi reperiti tramite strategie di ricerca	828
Studi selezionati e letti in <i>full text</i>	19
Studi inclusi (NICE)	16
Totale studi inclusi	16

Criteri di eleggibilità

Popolazione	Persone con una diagnosi di demenza diversa dalla demenza di Alzheimer.
Intervento	<ul style="list-style-type: none">• Donepezil.• Galantamina.• Rivastigmina.• Memantina.• Combinazione di inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina.
Confronto	<ul style="list-style-type: none">• Placebo.• Combinazione di inibitore delle acetilcolinesterasi e memantina.• Confronti tra trattamenti.
Esiti	Esiti cognitivi, che includono: MMSE; ADAS-Cog; MoCA. Esiti globali, che includono: Global Impression of Change. Attività di vita quotidiana. Esiti non cognitivi, che includono: NPI; Eventi avversi; Interruzione del trattamento; Qualità della vita; Uso di risorse e costi; Tempo all'istituzionalizzazione.

Q19 SINTESI Prove - 1

Nove studi valutavano l'efficacia degli inibitori delle acetilcolinesterasi e della memantina nella **demenza vascolare**: tre studi confrontavano donepezil con placebo, due studi confrontavano galantamina con placebo, due studi confrontavano rivastigmina con placebo, due studi confrontavano memantina con placebo.

Alcune prove supportano il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) e memantina nella demenza vascolare come osservato da un miglioramento sugli esiti cognitivi al MMSE. Tuttavia, tale beneficio sembra essere al di sotto del livello considerato come clinicamente rilevante (MMSE > 1,4 punti). Anche alla scala ADAS-Cog si è osservato un miglioramento degli esiti di circa 1,4 punti, tuttavia l'alta eterogeneità osservata tra gli studi non permette di trarre conclusioni sul beneficio del trattamento.

Il trattamento con AChEI peggiorava i disturbi comportamentali (NPI).

Gli AChEI non hanno dimostrato un beneficio rispetto al placebo nel migliorare le funzioni globali e gli esiti funzionali, in particolar modo la *performance* nelle ADL e IADL.

I partecipanti con demenza vascolare inclusi potevano avere una sottostante demenza di Alzheimer. Infatti, nei pazienti più giovani, per i quali si ritiene possa essere meno probabile una AD sottostante la demenza vascolare, non si è osservato alcun beneficio sugli esiti cognitivi, a fronte di un aumentato rischio di eventi di natura cerebrovascolare, aumento della pressione e mortalità.

Inoltre, l'assenza di prove riguardo all'efficacia comparativa degli AChEI e la memantina non ha permesso di fornire una raccomandazione a favore di un trattamento piuttosto che di un altro, poiché tutti gli studi inclusi confrontavano il trattamento con il placebo.

Q19 SINTESI Prove - 2

Demenza frontotemporale

Studi di piccole dimensioni, valutavano l'efficacia di AChEI e memantina nel trattamento della demenza frontotemporale con variante comportamentale e semantica e con afasia primaria progressiva.

Studi non adeguatamente potenziati per poter osservare differenze.

Inoltre, non esiste alcuna ipotesi biologica che supporti il trattamento con AChEI poiché la demenza frontotemporale non causa alcun deficit nel sistema neurotrasmettitoriale colinergico.

Gli studi valutati non hanno dimostrato alcun beneficio di memantina sia sugli esiti comportamentali sia sugli esiti cognitivi, funzionali e globali. Per cui, in linea con la raccomandazione precedentemente proposta dal NICE e in assenza di nuove prove, è stato ritenuto opportuno formulare una raccomandazione a non offrire il trattamento con AChEI e memantina in persone con una diagnosi di demenza frontotemporale.

Sclerosi multipla

Tre studi (AChEI e memantina) nel trattamento del declino cognitivo causato da sclerosi multipla non hanno dimostrato alcun beneficio se non un aumento di eventi avversi osservati nel trattamento con memantina.

Malattia di Huntington

Un solo studio pilota su rivastigmina, in persone con declino causato da malattia di Huntington non ha dimostrato nessun beneficio. Tuttavia lo studio era di piccole dimensioni e il GdL, in accordo con la LG NICE, non ha ritenuto di dover formulare una raccomandazione in merito.

Raccomandazioni

Quesito 19. Qual è l'efficacia di inibitori delle acetilcolinesterasi e memantina per le forme di demenza diverse dalla demenza di Alzheimer?

97. Considerare il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina in persone con demenza vascolare solo in caso di sospetto di comorbilità con demenza di Alzheimer, demenza associata a malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy. **(DEBOLE POSITIVA) (adottata)**

98. Non offrire il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina a persone con demenza frontotemporale. **(FORTE NEGATIVA)**

99. Non offrire il trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi o memantina a persone con declino cognitivo causato da sclerosi multipla. **(FORTE NEGATIVA)**