



**U.O. Anziani e Disabili
fisici e sensoriali**

 **SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



CEDEM
Centro della Memoria

Work in progress. Il Centro della Memoria (CEDEM)
alle soglie della costituzione dell'Azienda USL della Romagna

Stefano De Carolis

Responsabile Aziendale del Progetto Demenze per il territorio della Provincia di Rimini

► **Le demenze: storia clinico-evolutiva**

Cos'è la demenza?



CEDEM
Centro della Memoria

▶ La demenza è una sindrome clinica caratterizzata da perdita di più funzioni cognitive, tra le quali invariabilmente la memoria, di entità tale da interferire con le usuali attività sociali e lavorative del paziente*.

▶ Oltre ai sintomi cognitivi sono presenti sintomi non cognitivi, che riguardano la sfera della personalità, l'affettività, l'ideazione e la percezione, le funzioni vegetative, il comportamento.

▶ Il quadro clinico non implica una specifica causa; numerosi processi patologici, infatti, possono portare a un quadro di demenza. La malattia di Alzheimer è la causa più frequente di demenza (50-70% dei casi), il 10-20% è su base vascolare mentre altre patologie neurodegenerative, quali la demenza a corpi di Lewy e la malattia di Pick, sono la causa della demenza nel 10-30% dei casi; il restante 10-20% è secondario a patologie potenzialmente reversibili**.

(*) Geldmacher DS, Whitehouse PJ, 1996

(**) Bianchetti A, Boffelli S, Trabucchi M, 2008

Cos'è la demenza?



CEDEM

Centro della Memoria

Disturbo neurocognitivo maggiore

► Criteri diagnostici:

- A. Evidenza di rilevante declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, percettivo-motorio o cognizione sociale) basata su:
 1. Preoccupazione del soggetto, di un informatore o del medico che si è verificato un rilevante declino della funzione cognitiva; e
 2. Un considerevole deterioramento delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentato da test neuropsicologici standardizzati oppure, in mancanza, da un'altra valutazione clinica con determinazione quantitativa.
- B. I deficit cognitivi interferiscono con l'autonomia nelle attività quotidiane (ad es., come minimo, richiesta di assistenza in caso di attività strumentali complesse della vita quotidiana come il pagamento delle bollette o la gestione dei farmaci).
- C. I deficit cognitivi non compaiono esclusivamente nel contesto di un delirium.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (ad es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Delirium e demenza



CEDEM
Centro della Memoria

Diagnosi di delirium secondo il DSM-IV

- ▶ Alterazione della coscienza (ridotta consapevolezza dell'ambiente), con ridotta capacità di focalizzare, mantenere e spostare l'attenzione.
- ▶ Modificazione cognitiva (deficit di memoria, disorientamento temporo-spaziale, disturbi del linguaggio) non giustificabili da una demenza preesistente o in evoluzione.
- ▶ Il disturbo si manifesta per un breve periodo di tempo (di solito ore o giorni*) e ha un decorso fluttuante nel corso della giornata.
- ▶ C'è evidenza dalla storia, dall'esame obiettivo, o da altri accertamenti che il disturbo è una diretta conseguenza di una patologia medica in corso, di un'intossicazione da farmaci o di una sindrome di astinenza.



MCI: mito o realtà?



CEDEM

Centro della Memoria

Summary of clinical and cognitive evaluation for MCI due to AD

Establish clinical and cognitive criteria

Cognitive concern reflecting a change in cognition reported by patient or informant or clinician (i.e., historical or observed evidence of decline over time)

Objective evidence of Impairment in one or more cognitive domains, typically including memory (i.e., formal or bedside testing to establish level of cognitive function in multiple domains)

Preservation of independence in functional abilities

Not demented

Examine etiology of MCI consistent with AD pathophysiological process

Rule out vascular, traumatic, medical causes of cognitive decline, where possible

Provide evidence of longitudinal decline in cognition, when feasible

Report history consistent with AD genetic factors, where relevant

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment.

MCI: mito o realtà?



CEDEM

Centro della Memoria

► La sindrome Mild Cognitive Impairment (MCI)

		Causa			Patologia internistica	
		Degenerativa	Vascolare	Psichiatrica		
Classificazione clinica	Mild cognitive Impairment amnesico	Dominio singolo	Malattia di Alzheimer		Depressione	
		Dominio multiplo	Malattia di Alzheimer	Demenza vascolare	Depressione	
	Mild cognitive Impairment non amnesico	Dominio singolo	Demenza fronto-temporale			
		Dominio multiplo	Demenza a corpi di Lewy	Demenza vascolare		

La diagnostica differenziale



CEDEM
Centro della Memoria

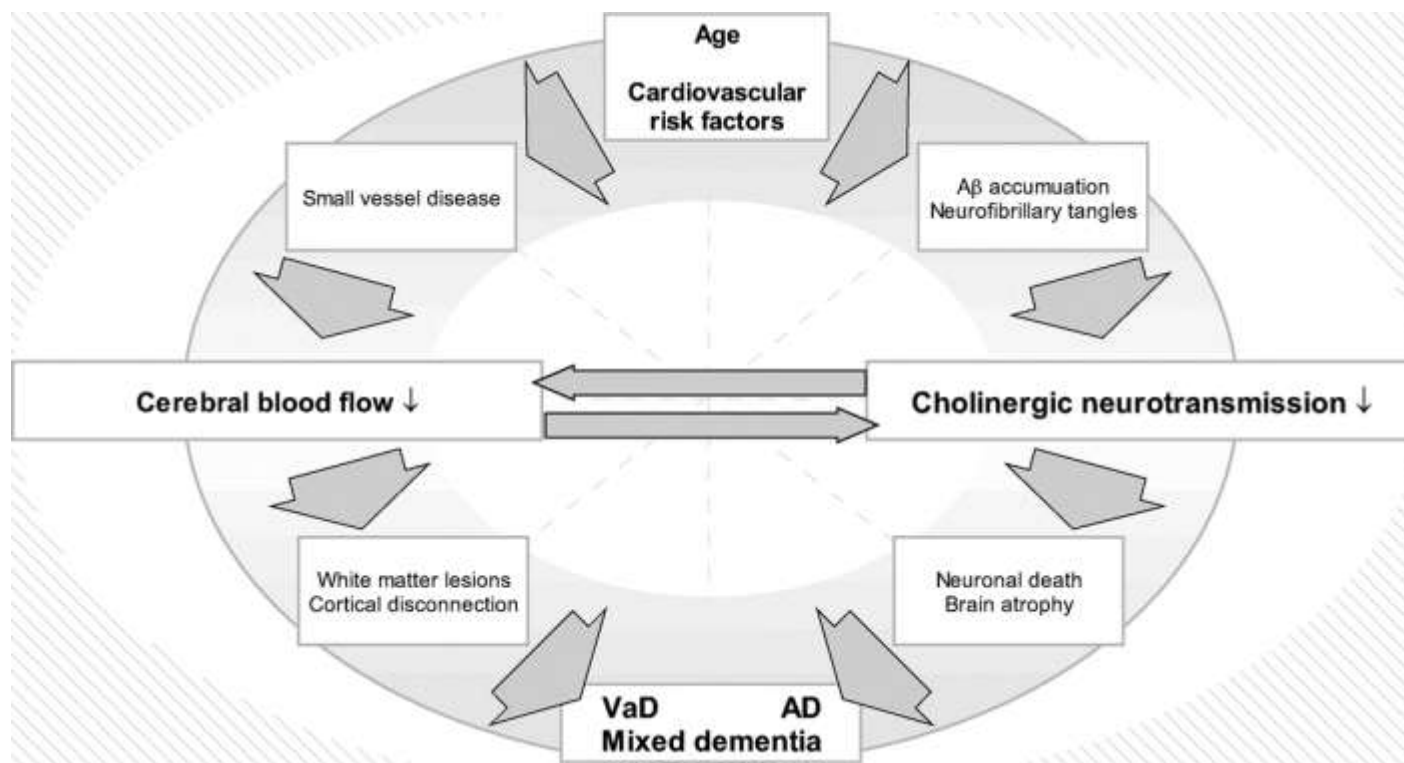
Quadri clinici

Tipo di demenza	Sintomi d'esordio più comuni	Esame neurologico	Modalità di progressione	Durata (anni)
Malattia di Alzheimer (MA)	Perdita di memoria	Normale	Graduale	10-12
Demenza vascolare (VaD)	Deficit di memoria e di linguaggio; disturbi dell'attenzione e della pianificazione	Segni "focali"; disturbo della marcia	A "gradini" con periodi di apparente stabilizzazione	8-10
Demenza con corpi di Lewy (LBD)	Deliri e allucinazioni; episodi confusionali	Segni extrapiramidali	Graduale con fluttuazioni	3-7
Demenza frontotemporale (FTD)	Alterazioni del comportamento; disturbi del linguaggio	Segni di liberazione	Graduale	3-17

Overlap...



CEDEM
Centro della Memoria



► Sovrapposizione tra demenza neurodegenerativa e vascolare e interazioni tra fattori colinergici e flusso ematico cerebrale.

Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less Atherosclerosis and Lower Blood Pressure for a Meaningful Life Perspective With More Brain. Hypertension 2007; 49 (3): 389-400

Sintomi cognitivi



CEDEM
Centro della Memoria

Esordio

- ▶ Deficit mnesici
- ▶ Disorientamento temporale e spaziale

Progressione

- ▶ Aprassia
- ▶ Afasia, alessia, agrafia
- ▶ Deficit di ragionamento astratto, di logica e giudizio
- ▶ Acalculia
- ▶ Agnosia
- ▶ Deficit visuo-spaziali

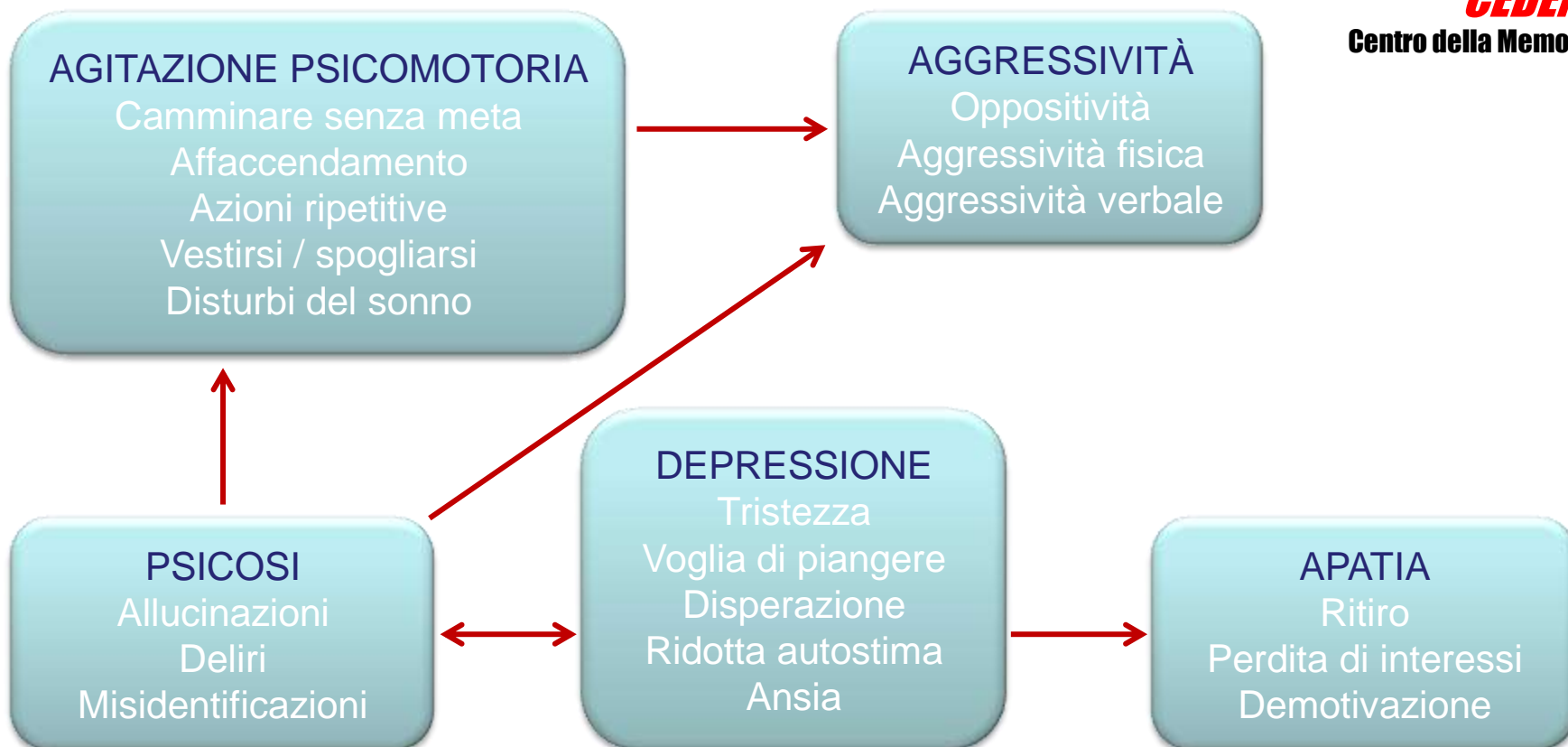


Sintomi non cognitivi



CEDEM
Centro della Memoria

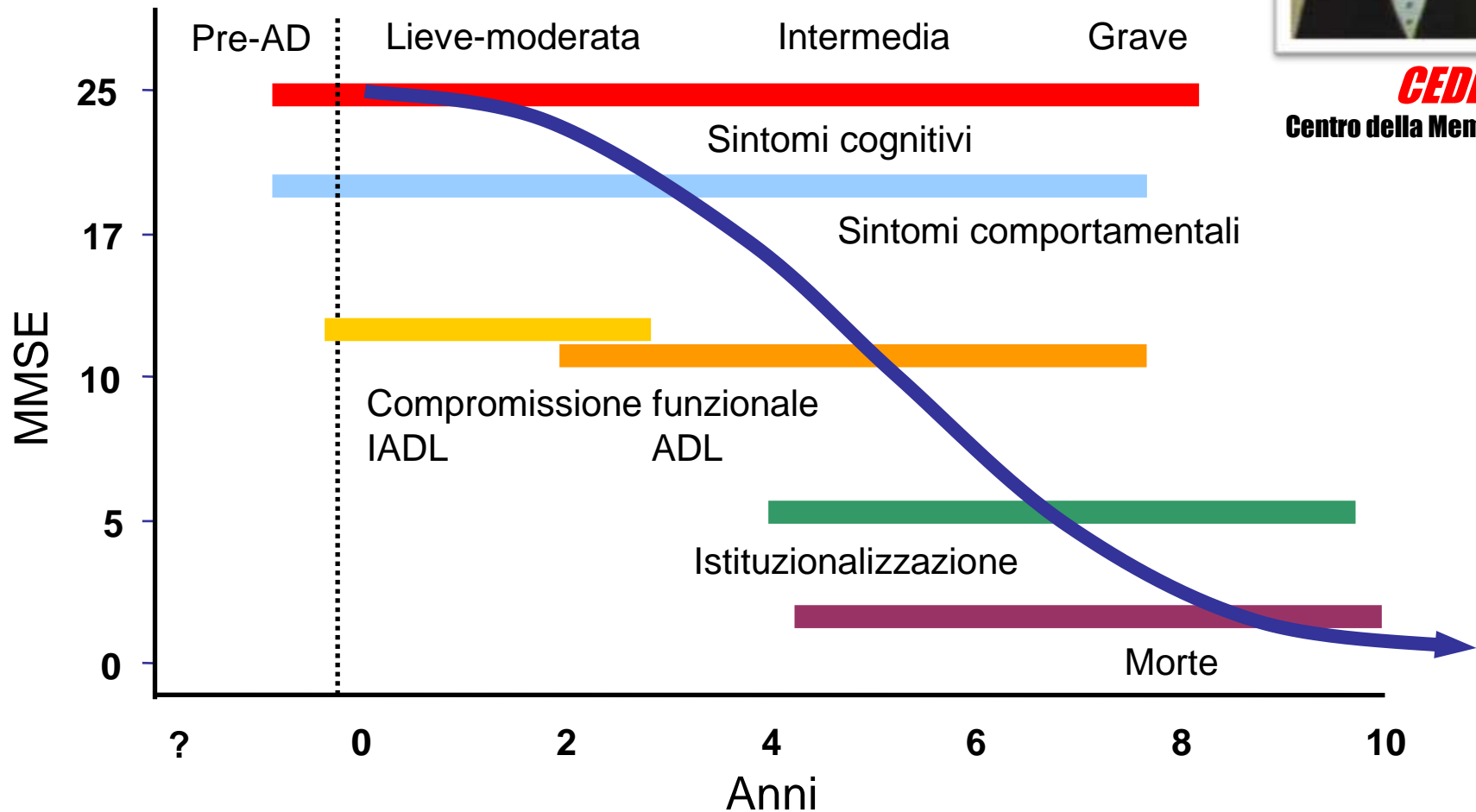
- ▶ Cluster dei sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD)



La storia naturale della MA



CEDEM
Centro della Memoria



Quando e come inviare?



CEDEM
Centro della Memoria

Attività diagnostica dei Centri nel 2012

► Regione Emilia-Romagna, Stato di attuazione del Progetto Regionale demenze al 31/12/2012 (dicembre 2013)

AUSL	N. Diagnosi di Demenza	N. Diagnosi a rischio evoluzione a demenza (MCI, Pseudo-dem)	N. di Diagnosi che escludono Demenza	N. pazienti in attesa di definiz diagnostica
PIACENZA	682	87	38	360
PARMA	1.108	302	190	39
REGGIO E	1.588	495	628	813
MODENA	2.263	952	565	385
BOLOGNA	1.629	918	251	398
IMOLA	175	158	156	137
FERRARA	877	277	336	44
RAVENNA	1.158	806	412	523
FORLI'	311	55	45	21
CESENA	508	59	121	71
RIMINI	448	244	225	255
TOTALE	10.747	4.353	2.967	3.046

<http://sociale.regione.emilia-romagna.it/anziani/progetti/alzheimer-e-demenze-senili/Relazioneprogettodemenzeal31dicembre2012.pdf/view>

Quando e come inviare?



CEDEM
Centro della Memoria

Checklist di domande in caso di sospetto diagnostico

► Il MMG nel caso in cui venga alla sua osservazione un soggetto del quale i familiari denunciano una modificazione del comportamento o delle funzioni cognitive precedentemente osservabili indagherà la presenza del deficit cognitivo attraverso una **checklist di domande**:

- La persona ha difficoltà ad apprendere e ricordare nuove informazioni? È più ripetitivo, ha problemi a ricordare il contenuto di recenti informazioni, eventi, appuntamenti? Perde frequentemente oggetti, per esempio le chiavi di casa?
- Ha presentato episodi confusionali acuti in corrispondenza di cambi di ambiente o durante una ospedalizzazione?
- Ha difficoltà a eseguire compiti complessi ad esempio a effettuare attività che richiedono più fasi in sequenza (preparare un pasto ad es.), tralascia o non porta a completamento le attività domestiche?

Quando e come inviare?



Checklist di domande in caso di sospetto diagnostico

- Ha difficoltà nella guida di autoveicoli o nel trovare la via di casa? Si è perduto in luoghi non familiari? Non è in grado di sapere che giorno è o in che mese siamo? Dimentica di ritirare la pensione o si reca insistentemente presso gli uffici postali per ritirarla?
 - Ha difficoltà a mantenere il filo del discorso, a trovare le parole per esprimersi? Ha difficoltà a denominare oggetti comuni e li indica con «il coso», «la cosa» o con giri di parole?
 - Appare più passivo, meno coinvolto nelle attività familiari? È più irritabile del solito, è diventato sospettoso, talora fa accuse infondate?
- Nel caso che **una o più** delle aree cognitive rilevate nel primo colloquio informale presentino deficit il MMG verifica che il sospetto di deterioramento cognitivo sia inquadrabile nell'ambito delle sindromi demenziali in quanto rispetta i criteri del DSM-IV per la diagnosi di demenza.

Quando e come inviare?



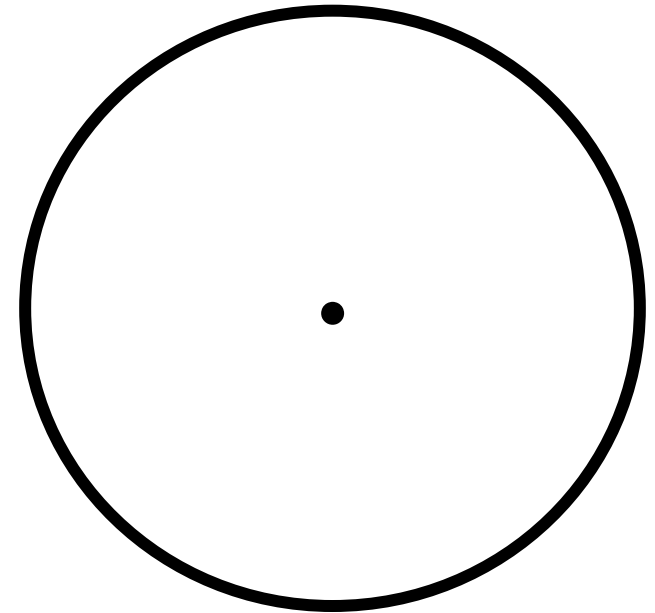
CEDEM
Centro della Memoria

Valutazione cognitiva di screening

► Test dell'orologio (Clock Drawing Test)

L'età e la scolarità influenzano la prestazione al Test dell'orologio (TDO) meno che in un altro test di massa per la demenza come il Mini Mental State Examination (MMSE) (Ferrucci et al, 1996).

Per questo test Brodaty et al (1997) riportano valori di **sensibilità** (cioè la percentuale di pazienti correttamente identificati) e di **specificità** (percentuale di soggetti normali di controllo correttamente identificati) pari a 59% e 90% rispettivamente.

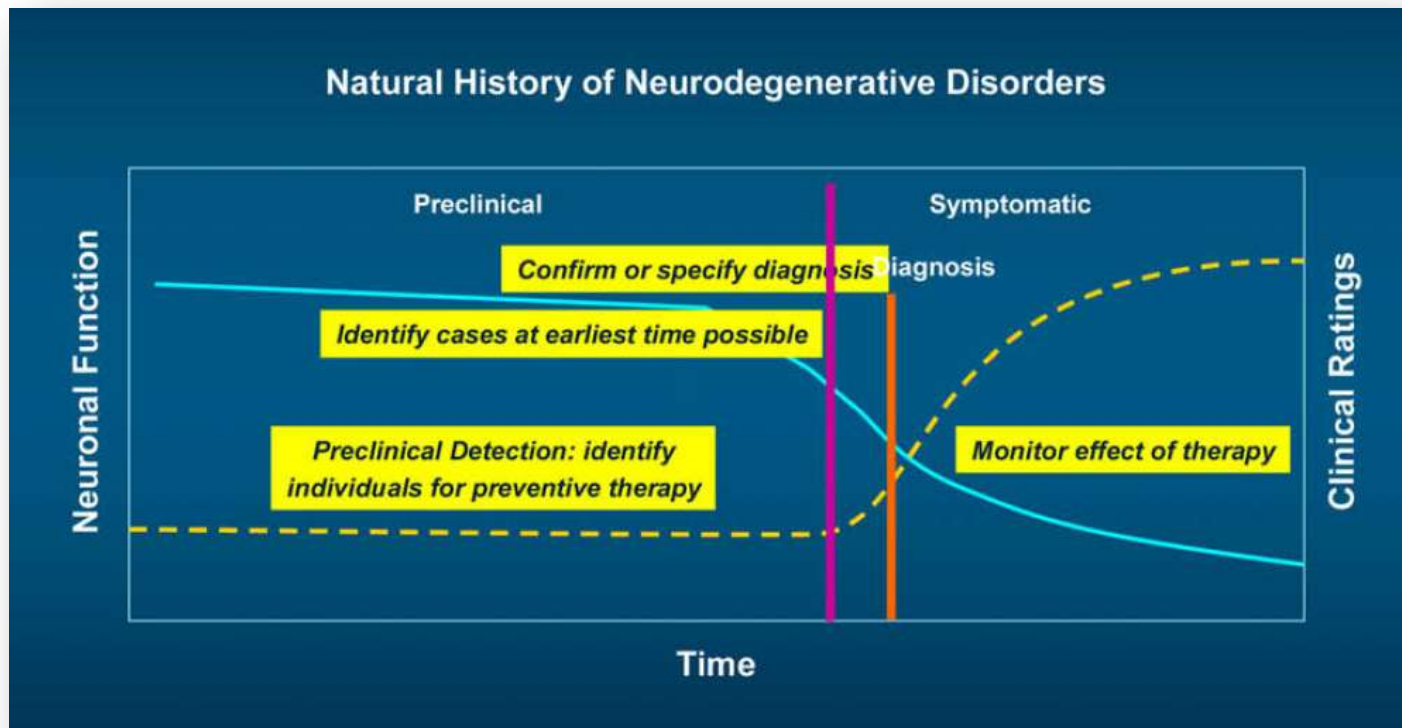


Una diagnosi precoce...



CEDEM
Centro della Memoria

- ▶ Alzheimer's disease centers now routinely make AD diagnoses with 90% accuracy. The next challenge appears to be twofold: 1) to transfer that diagnostic success to nonspecialist centers and the general population, and 2) to push that **diagnosis earlier** in the disease, into the preclinical phase, and even into the presymptomatic phase.



Carrillo MC, Blackwell A, Hampel H, et al. Early risk assessment for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009; 5 (2): 182-96

Il trattamento farmacologico



Farmaco	Meccanismo d'azione	Indicazioni	Formulazioni e dosi
Donepezil	Inibitore centrale reversibile delle colinesterasi	MA di grado lieve-moderato	5 mg/die per 4 settimane, poi 10 mg/die se tollerato
Rivastigmina	Azione inibitoria "lentamente" reversibile (pseudo-irreversibile) su acetilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi	<ul style="list-style-type: none">▶ MA da lieve a moderatamente grave▶ PDD da lieve a moderatamente grave	Via orale (cps a rilascio immediato da 1.5, 3, 4.5 e 6 mg bid da aumentare ogni 2 settimane fino alla dose di 3-6 mg/bid) o transdermica (4.6 mg/die x 4 settimane, da aumentare a 9.5 mg/die se tollerati)

Il trattamento farmacologico



Farmaco	Meccanismo d'azione	Indicazioni	Formulazioni e dosi
Galantamina	<ul style="list-style-type: none">▶ Alcaloide inibitore reversibile e competitivo delle colinesterasi▶ Azione diretta di modulazione dei recettori nicotinici (con potenziamento della trasmissione colinergica)	MA da lieve a moderatamente grave	A rilascio immediato (4, 8 e 12 mg, range raccomandato 8-12 mg bid) e a rilascio prolungato (8, 16 e 24 mg, range raccomandato 16-24 mg/die), incrementabili ogni 4 settimane fino al dosaggio massimo
Memantina	Antagonista non competitivo dei recettori NMDA del glutammato a moderata affinità	MA moderata-grave	Compresse da 10 e 20 mg e soluzione orale (dose massima giornaliera 20 mg/die, aumentando il dosaggio di 5 mg per settimana)

Il trattamento farmacologico



CEDEM
Centro della Memoria

Indicazioni alla terapia con inibitori delle colinesterasi e memantina

L'intervento farmacologico è una delle strategie di intervento possibili e raggiunge i migliori risultati all'interno di una più complessiva strategia assistenziale, attenta a garantire altri interventi (non farmacologici) di sostegno al paziente e ai familiari.

- ▶ Limitata ai pazienti con diagnosi di «**probabile malattia di Alzheimer**» (MA) di grado lieve e moderato.
 - MMSE (corretto per età e scolarità) tra **21** e **26** (grado lieve) per la prescrizione di donepezil, rivastigmina e galantamina;
 - MMSE (corretto per età e scolarità) tra **10** e **20** (grado moderato) per la prescrizione di donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina.

– Nota AIFA 85 (Determinazione AIFA del 22/09/2009, Gazzetta Ufficiale n. 238 del 13/10/2009)

– Regione Emilia-Romagna, Commissione Regionale Farmaco. Criteri di applicazione della Nota AIFA 85 e piano terapeutico (revisione ottobre 2009)

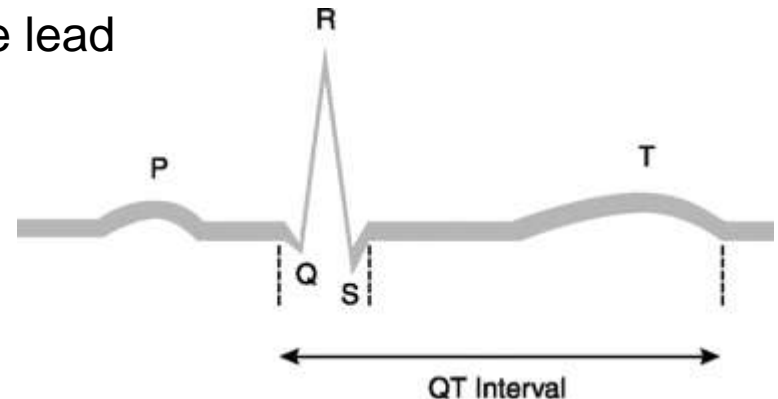
QTc: quale misura?



CEDEM
Centro della Memoria

Guidelines for QT measurement

1. Measurement should be:
 - a) Made manually from a 12-lead ECG
 - b) Done from beginning of QRS complex to end of the T wave
 - c) Averaged over 3 to 5 beats in a single lead
2. Prominent U waves should be included in the measurement if they merge into the T wave
3. QT should be assessed during peak plasma concentration of QT prolonging substance
4. QT should be corrected for heart rate



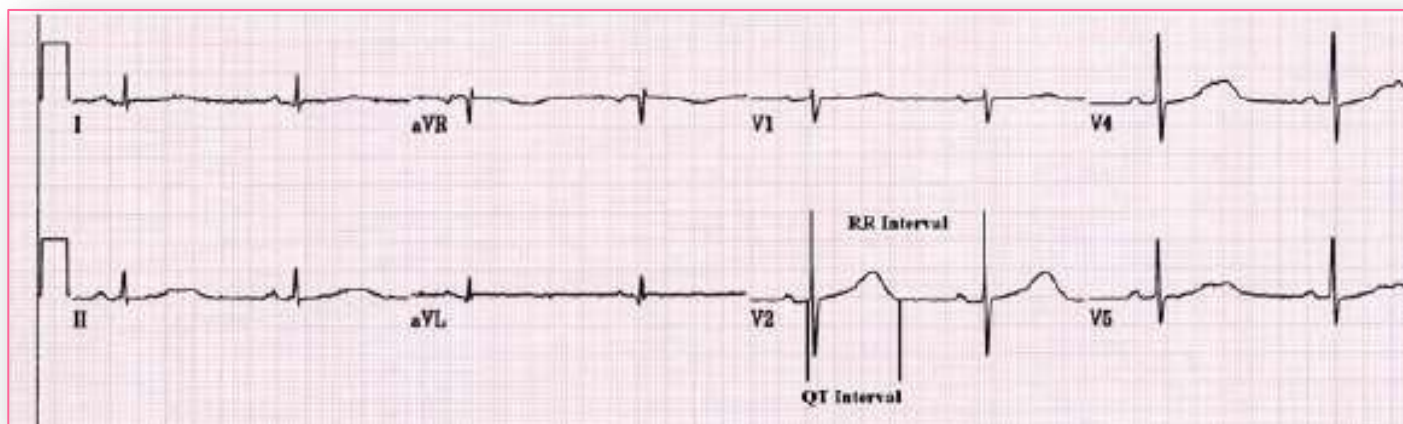
Rate-correction formula (Bazett's):

$$QTc \text{ (msec)} = \frac{QT \text{ (msec)}}{\sqrt{RR \text{ (sec)}}}$$

QTc: quale misura?



CEDEM
Centro della Memoria



Group	Prolonged QTc, s	Borderline QTc, s	Reference Range, s
Children and adolescents (<15 y)	>0.46	0.44-0.46	<0.44
Men	>0.45	0.43-0.45	<0.43
Women	>0.46	0.45-0.46	<0.45

Zipes DP, Ackerman MJ, Estes NAM III, Grant AO, Myerburg RJ, Van Hare G. Task Force 7: arrhythmias. J Am Coll Cardiol 2005; 45 (8): 1354-63

Farmaci e intervallo QT



CEDEM
Centro della Memoria

ANTIPSYCHOTIC DRUGS: Sudden Cardiac Death Among Elderly Patients

by PUNEET NARANG, MD; MOSTAFA EL-REFAI, MD; ROOP PARLAPALLI, MD; LILIA DANILOV, MD; SAINATH MANDA, MD; GAGANDEEP KAUR, MD; and STEVEN LIPPMANN, MD

Dr. Narang is from Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota; Drs. El-Refai, Parlapalli, Danilov, Manda, Kaur, and Lippmann are from University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky.

Psychiatry (Edgemont) 2010;7(10):25-29

- ▶ La morte cardiaca improvvisa associata all'uso di antipsicotici può essere causata da torsioni di punta o da altre pericolose aritmie.
- ▶ Un allungamento dell'intervallo QT predispone alle aritmie e questi farmaci prolungano l'intervallo QT.
- ▶ Dato che l'intervallo QT è frequenza-dipendente, l'intervallo QT corretto secondo la frequenza (QTc) rappresenta il più accurato predittore di rischio.

Narang P, El-Refai M, Parlapalli R, Danilov L, Manda S, Kaur G, Lippmann S. Antipsychotic drugs: sudden cardiac death among elderly patients. *Psychiatry (Edgemont)* 2010; 7(10): 25-29.

Farmaci e intervallo QT



CEDEM
Centro della Memoria

- ▶ Nei pazienti che assumono antipsicotici (sia tipici che atipici) la probabilità di morte improvvisa aumenta di circa il doppio, e tale probabilità aumenta ulteriormente con l'incremento dei dosaggi e con l'età dei pazienti.
 - ▶ Gli studi clinici documentano che tale aumento di rischio è significativo e di grande rilevanza clinica, ma il tasso d'incidenza di eventi fatali rimane basso.
 - ▶ È anche importante notare che una psicosi manifesta peggiora la qualità di vita e – se non curata – comporta rischi significativi per la salute.
- Durante il trattamento occorre ripetere periodicamente l'ECG per accertare se il farmaco ha indotto un rischioso allungamento del QT.
- La frequenza dei controlli deve essere una decisione clinica stabilita caso per caso e basata sullo stato di salute del paziente, i precedenti valori dell'intervallo QT, il tipo e i dosaggi dei farmaci utilizzati.

Farmaci e intervallo QT



CEDEM
Centro della Memoria

CREDIBLEMEDS®
powered by AZCERT.ORG

A Trusted Partner Providing
Reliable Information On Medicines

Assesing risk of drugs that prolong
the QT interval and cause arrhythmias.

FOR EVERYONE FOR HEALTHCARE PROVIDERS FOR RESEARCH SCIENTISTS

► Drugs that CredibleMeds has concluded have a risk of TdP

Farmaco	Classe	Indicazioni
Aloperidolo	Antipsicotico	Schizofrenia, agitazione
Citalopram	Antidepressivo, SSRI	Depressione
Escitalopram	Antidepressivo, SSRI	Depressione maggiore / Disturbo d'ansia

Farmaci e intervallo QT



CEDEM
Centro della Memoria

► Drugs that CredibleMeds has concluded prolong QT and therefore have a possible risk of TdP

Farmaco	Classe	Indicazioni
Clozapina	Antipsicotico atipico	Schizofrenia
Mirtazapina	Antidepressivo, tetraciclico	Depressione
Olanzapina	Antipsicotico atipico	Schizofrenia, disturbo bipolare
Quetiapina	Antipsicotico atipico	Schizofrenia
Risperidone	Antipsicotico atipico	Schizofrenia
Venlafaxina	Antidepressivo, SNRI	Depressione

Farmaci e intervallo QT



CEDEM
Centro della Memoria

► Drugs that CredibleMeds has concluded have a risk of TdP under certain conditions such as overdose, drugdrug interactions or when administered to certain high-risk individuals (e.g. congenital long QT syndrome).

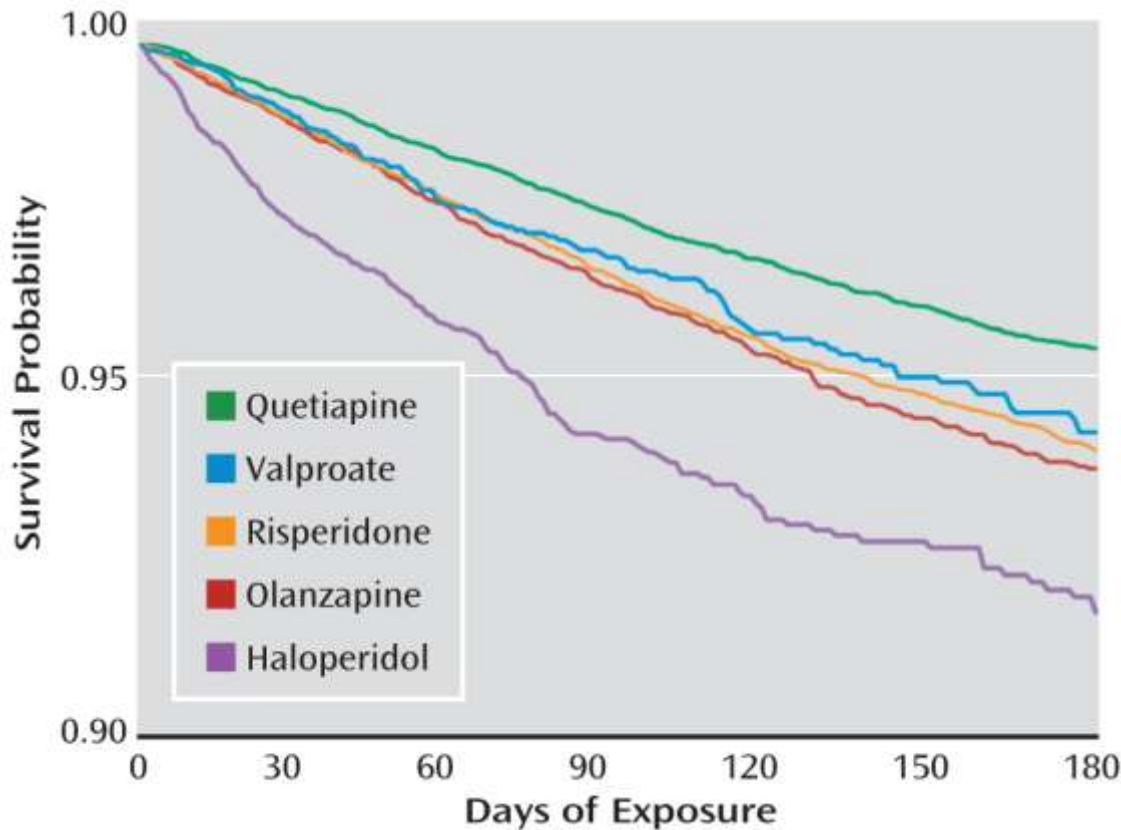
Farmaco	Classe	Indicazioni
Fluoxetina	Antidepressivo, SSRI	Depressione
Galantamina	Inibitori delle colinesterasi	Demenza, malattia di Alzheimer
Paroxetina	Antidepressivo, SSRI	Depressione
Sertralina	Antidepressivo, SSRI	Depressione
Trazodone	Antidepressivo, SARI	Depressione, insonnia

Farmaci e intervallo QT



CEDEM

Centro della Memoria



- ▶ L'aloiperidolo ha un rischio di mortalità 1.5 volte superiore rispetto agli altri farmaci psicotropi, soprattutto nei primi 30 giorni.
- ▶ Il risperidone, l'acido valproico e derivati, e l'olanzapina hanno un rischio intermedio, mentre la quetiapina ha il rischio più basso.



**U.O. Anziani e Disabili
fisici e sensoriali**

 **SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna



CEDEM
Centro della Memoria

Work in progress. Il Centro della Memoria (CEDEM)
alle soglie della costituzione dell'Azienda USL della Romagna

Stefano De Carolis

Responsabile Aziendale del Progetto Demenze per il territorio della Provincia di Rimini

► **Le demenze: storia clinico-evolutiva**