

Newsletter AIP – Marzo 2018

Gentili Colleghe e cari Colleghi,

Buona Pasqua!

Per tutti, indipendentemente dalle nostre scelte religiose, sia un augurio di rinascita, di nuova forza per proseguire nell'impegno di ogni giorno, umano e professionale.

- Siamo alla vigilia del **18° Congresso nazionale AIP** (Firenze, Palazzo dei Congressi, 12-14 aprile). Rinnovo l'invito a ciascuno perché voglia partecipare ad un evento di grande rilievo per la vita dell'AIP e per la costruzione di rapporti sempre più significativi tra di noi. Le iscrizioni sono aperte fino all'inizio dell'evento, cioè al giorno 12 aprile.
In sede congressuale potrete raccogliere informazioni anche sulle altre attività dell'anno (tra le principali: Scuola estiva, Alzheimer Fest, Congresso per infermieri, Giornata contro la solitudine, Aging Brain, i vari eventi regionali e locali).
- In questi giorni si sono svolti diversi incontri che hanno coinvolto AIP. Dal mio punto di vista ritengo molto significativo il seminario che si è tenuto a Cagliari insieme con Anffas su: **“La nuova longevità nella Disabilità Intellettiva: problematiche e prospettive”**. Il problema “nuovo” dell'invecchiamento delle persone affette da deficit intellettivo deve richiamare la nostra attenzione; infatti, anche se di dimensioni limitate, rappresenta un aspetto di grande rilievo clinico ed umano.
- Sempre sul piano di eventi fortunatamente non frequenti, ma di rilievo per la nostra professione, invito a leggere su NEJM del 22 marzo 2018 un editoriale dal titolo: **“Alzheimer's Disease in Physicians. Assessing Professional Competence and Tempering Stigma”**. La grande rivista affronta il problema dei medici (e degli altri operatori sanitari) colpiti da una demenza e indica le modalità più appropriate per ridurre la sofferenza dei professionisti, senza danneggiare i pazienti.
- Nelle settimane scorse si è tenuto a Torino il **“AAT-AD/PD Focus Meeting 2018 – Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies”**, un evento che ha accompagnato per decenni l'evoluzione delle conoscenze sulle demenze. L'organizzatore e ispiratore è sempre stato il Prof. Ezio Giacobini, che nelle sue varie sedi di lavoro (dalla Svezia, agli USA alla Svizzera) ha seguito con attenzione critica le problematiche biologiche e cliniche connesse con lo studio dei farmaci per l'Alzheimer. A Torino Giacobini ha presentato una lettura magistrale facendo il punto sugli anticolinesterasici; con l'autorizzazione del relatore, allego a questa newsletter le diapositive da lui presentate. Ho ritenuto utile, in attesa delle grandi innovazioni che tutti ci auguriamo possano realizzarsi a breve, fare il punto in questo modo sulle possibilità che questi farmaci producano risultati clinici non trascurabili e che quindi possano continuare ad essere uno strumento valido di lavoro clinico.

Con viva cordialità, buon lavoro

Marco Trabucchi
Presidente Associazione Italiana di Psicogeriatra

Ezio Giacobini, MD-PhD

**Department of Internal Medicine,
Rehabilitation & Geriatrics
Geneva University Hospitals ,
University of Geneva Faculty of Medicine
Geneva, Switzerland**

The cholinergic hypothesis is the oldest attempt to explain the fundamental pathological events in AD.

It implies :

- 1. Early and selective loss of cholinergic neurons in the forebrain**
- 2. Corresponding impairment in high CNS functions such as memory and learning**

WHEN DID IT START?

The 80ies

The New England Journal of Medicine

©Copyright. 1986, by the Massachusetts Medical Society

Volume 315

NOVEMBER 13, 1986

Number 20

ORAL TETRAHYDROAMINOACRIDINE IN LONG-TERM TREATMENT OF SENILE DEMENTIA, ALZHEIMER TYPE

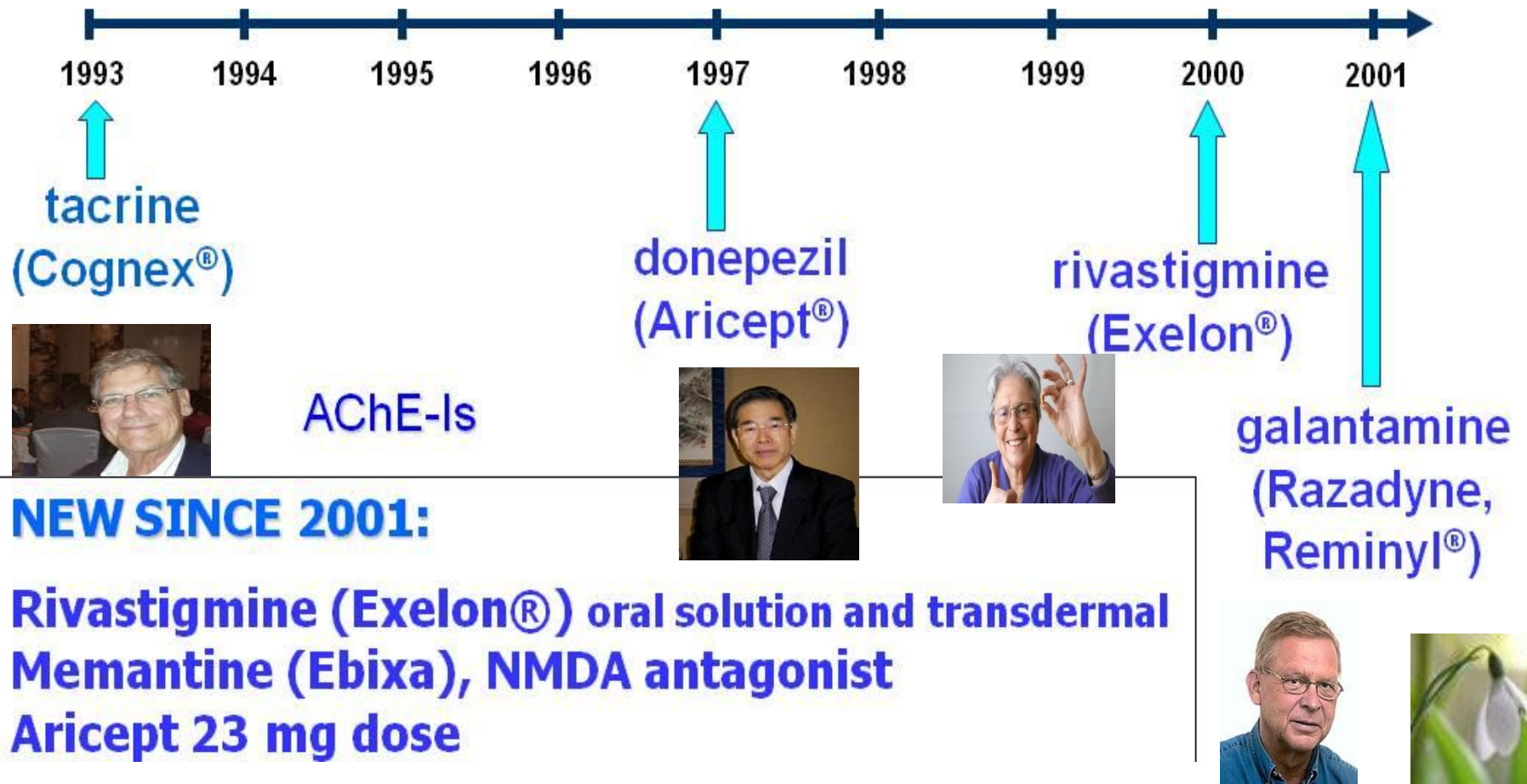
WILLIAM KOOPMANS SUMMERS, M.D., LAWRENCE VICTOR MAJOVSKI, PH.D., GARY MARTIN MARSH, PH.D.,
KENNETH TACHIKI, PH.D., AND ARTHUR KLING, M.D.

Abstract We treated 17 patients who had moderate to severe Alzheimer's disease with oral tetrahydroaminoacridine (THA), a centrally active anticholinesterase, in a three-phase study. In the nonblinded first phase of the study, significant improvement occurred in subjects who received the drug, as compared with their pretreatment status, on the global assessment ($P = 0.001$), the Orientation Test ($P = 0.001$), and the more sophisticated Names Learning Test ($P = 0.001$). During the second phase, the subjects served as their own controls in a double-blind, placebo-controlled, cross-over study in which the order of administration of the drug and placebo was randomly assigned. Among the 14 subjects completing Phase II, THA treatment produced significantly better results than

placebo on the global assessment ($P = 0.003$), the Orientation Test ($P = 0.004$), the Alzheimer's Deficit Scale ($P = 0.003$), and the Names Learning Test ($P = 0.001$). Twelve subjects have entered Phase III, which involves long-term administration of oral THA. The average duration of treatment in these subjects at present is 12.6 months; symptomatic improvements have occurred, and no serious side effects attributable to THA have been observed.

These encouraging initial results suggest that THA may be at least temporarily useful in the long-term palliative treatment of patients with Alzheimer's disease. We stress that further observations will be required before a clear assessment of the role of this agent can be made. (N Engl J Med 1986; 315:1241-5.)

AD approved treatments transiently maintain cognitive abilities
Cognitive abilities worsen over time, indicating treatment does not stop the progression of AD



ChEI : CLINICAL SIGNIFICANCE

**How do ChEI act ?
WHAT DO THEY DO THE
PATIENT ?**

Cholinesterase inhibitors act primarily on attention deficit in AD patients

Main mechanism is stabilization of :

- ☐ Ability to pay attention with ensuing positive effects on executive functions**
- ☐ Recent memory and information acquisition through activation of the cholinergic system**

(Bracco et al 2014)

Clinical Efficacy of ChEI MONOTHERAPY

IN MODERATE TO SEVERE PATIENTS

- Improvement in cognition
- Maintained daily activity and function
- Reduced risk of functional decline
- Reduced behavioral symptoms

DURATION of CLINICAL EFFECT : 6 MO-1 YEAR;

SOURCE : 7 RCT (*Rountree et al 2012*)

SO FAR ,NOT ACHIEVED IN ANY IMMUNIZATION TRIAL !

A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease

S.L. Rogers, PhD; M.R. Farlow, MD; R.S. Doody, MD, PhD; R. Mohs, PhD; L.T. Friedhoff, MD, PhD; and the Donepezil Study Group*

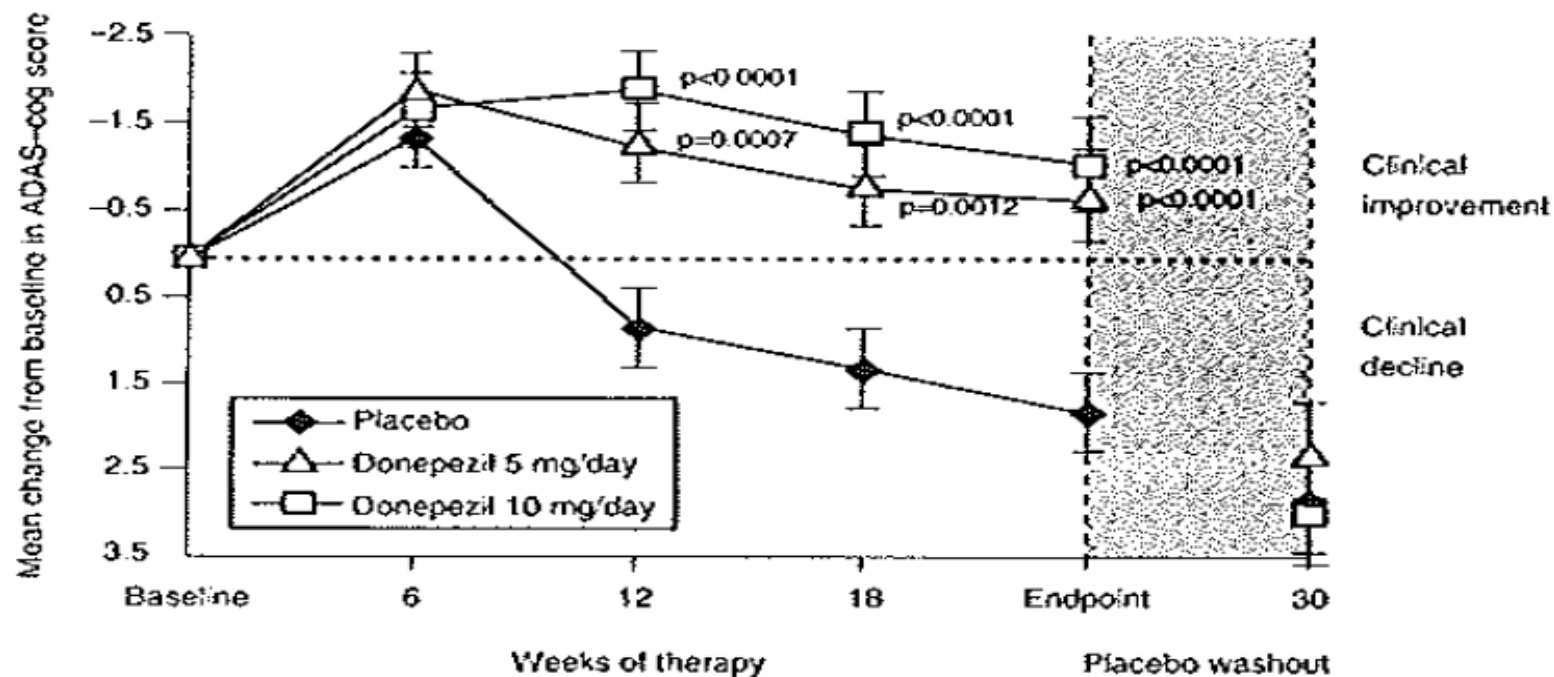


Figure 1. Mean (\pm SEM) change from baseline in ADAS-cog score for 5- and 10-mg/d-donepezil- and placebo-treated patients with mild to moderate Alzheimer's disease.

ChEI EFFICACY: WHEN ?

**STUDIES HAVE DEMONSTRATED EFFICACY OF
DONEPEZIL IN BOTH:**

➤ **EARLY AD**

(Seltzer et al.2004)

➤ **SEVERE AD**

(Black et al.2007, Winblad et al.2006)

Indications for Cholinesterase Inhibitors treatment

- **Mild to moderate stages of Alzheimer's disease**
 - **early cases such as :**
 - **Prodromal AD**
 - **(CSF +,MRI +, a-beta PET +)**

Outstanding Questions:

- **Do Cholinesterase Inhibitors affect disease progression?**
- **Do the beneficial symptomatic effects persist over the longer term?**

Clinical trials have suggested that ChEI
have efficacy over the course of 1-2
years and their administration should
be continued as long as patients are
benefiting

BIRKS J. et al. COCHRANE DATABASE, 2006

NICE TECHNOLOGY APPRAISAL GUIDANCE 111, 2001

HOWARD R. et al, N. Engl J, Med, 2012

ChEI long term efficacy

COGNITIVE BENEFITS MAY CONTINUE FOR PATIENTS WHO CONTINUE TO TAKE:

DONEPEZIL: 2 - 4.9 yrs

RIVASTIGMINE: 5 yrs

GALANTAMINE: 3 yrs

(Courtney et al. 2004, Doody et al, 2001, Rogers et al. 2000, Farlow and Lilly, 2005, Raskin et al 2004)

PREDICTORS IN COGNITIVE RESPONSES TO CHEI

1. OVERALL NON-DIFFERENTIAL EFFECTS ON COGNITION OF THE THREE ChEI
2. CLINICALLY SIGNIFICANT DIFFERENCES IN SUBGROUPS (APOE genotype)
3. OLDER PATIENTS AND WORSE AT BASELINE PATIENTS SHOW BETTER RESPONSES TO CHEI THERAPY

Sex and gender not to be forgotten

Specific APOE- Genotype sex interaction

Treatment outcome with ChEI depends both on APOE genotype and sex of the patient

(Farlow et al.1998)

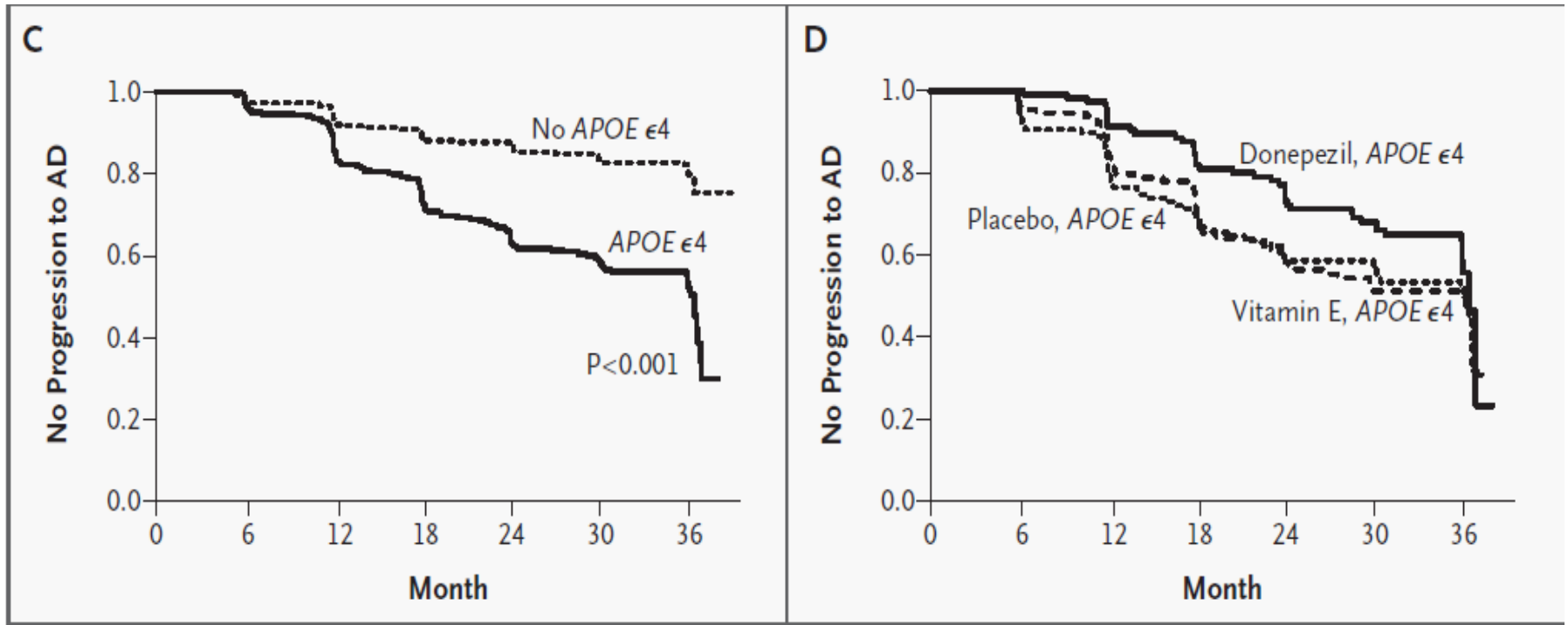
A stronger and more selective benefit of ChEI for men has been observed

(Canevelli et al. 2017)

Evidence of increased survival time following ChEI treatment in women

(Wattmo et al.2014)

ApoE genotype subgroups in a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Donepezil in MCI



Panel C – ApoE4 group with MCI progresses more rapidly

Panel D – ApoE4 group with MCI responds significantly to donepezil

Sex and gender differences in the brain cholinergic system and in response to cholinesterase inhibitors therapy

(Giacobini and Pepeu,2018)

- 1. Clinical and neuropathological studies suggest that in AD, the cholinergic basal forebrain may be more affected in women than in men.**
- 2. Gender differences have emerged from epidemiological and clinical studies of AD patients and in the response to pharmacological treatments.**

ChEI :THE DOSE AND THE EFFECT

THE EFFECT MAY DEPEND ON THE DOSE AND ON THE INTEGRITY OF THE CHOLINERGIC SYSTEM

The benefit of ChEI treatment in AD may be dose dependent

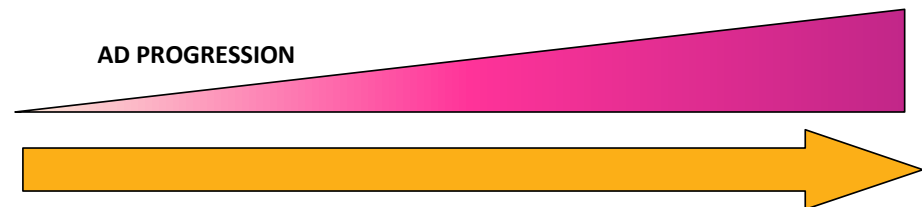
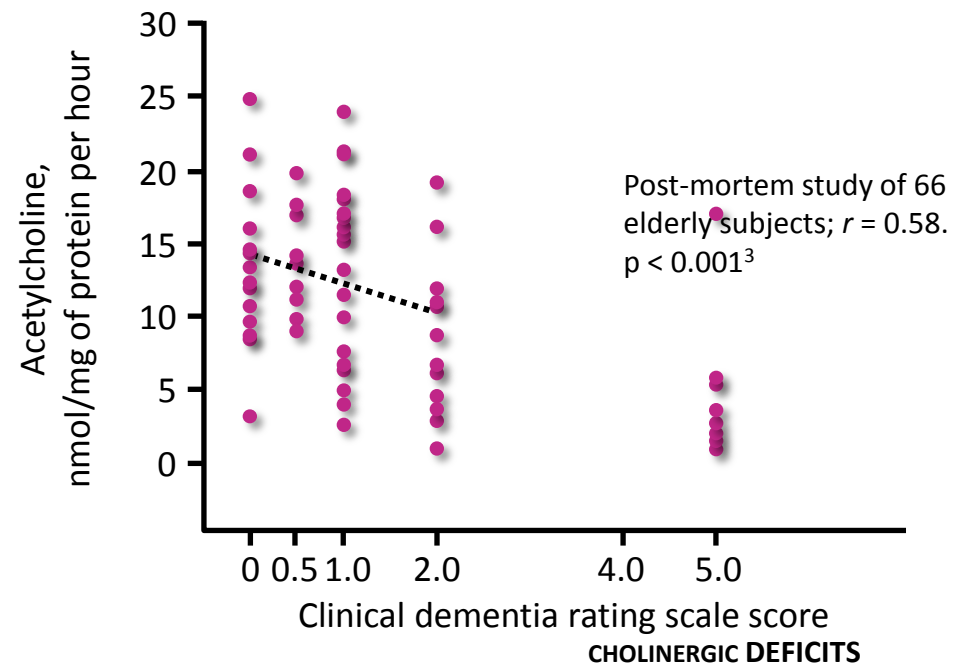
Several clinical findings suggest that despite the progressive cholinergic deficit, increasing levels of ChE inhibition may help to maintain certain cognitive abilities as the disease progresses.

(Ferris D et al, 2013)

Cholinergic deficits increase as disease progresses

- Several studies suggest patients with moderate or moderately-severe AD exhibit greater responses to ChEI therapy^{1,2}
- This provides evidence that cholinergic deficits progress during the latter course of the disease³
- Provides rationale to increase the ChEI dose as AD progresses and optimal dosing appropriate for the disease stage

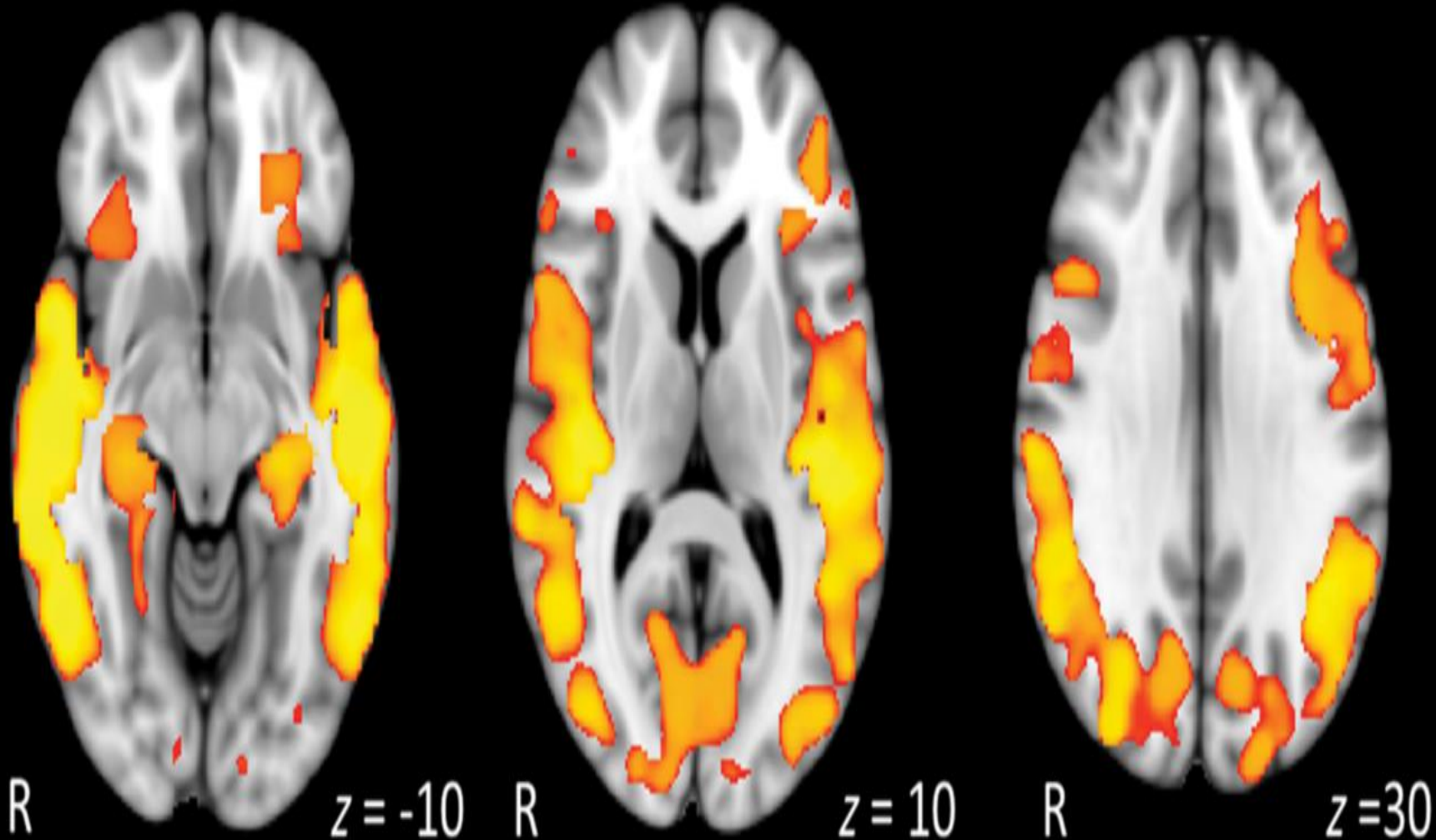
Correlation of anterior temporal gyrus ChAT activity and Clinical Dementia Rating³



¹Foster, N *et al. Dementia* 1996;7:260–6

²Doraiswamy, P *et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:705–12

³Davis, K *et al. JAMA* 1999;281:1401–6



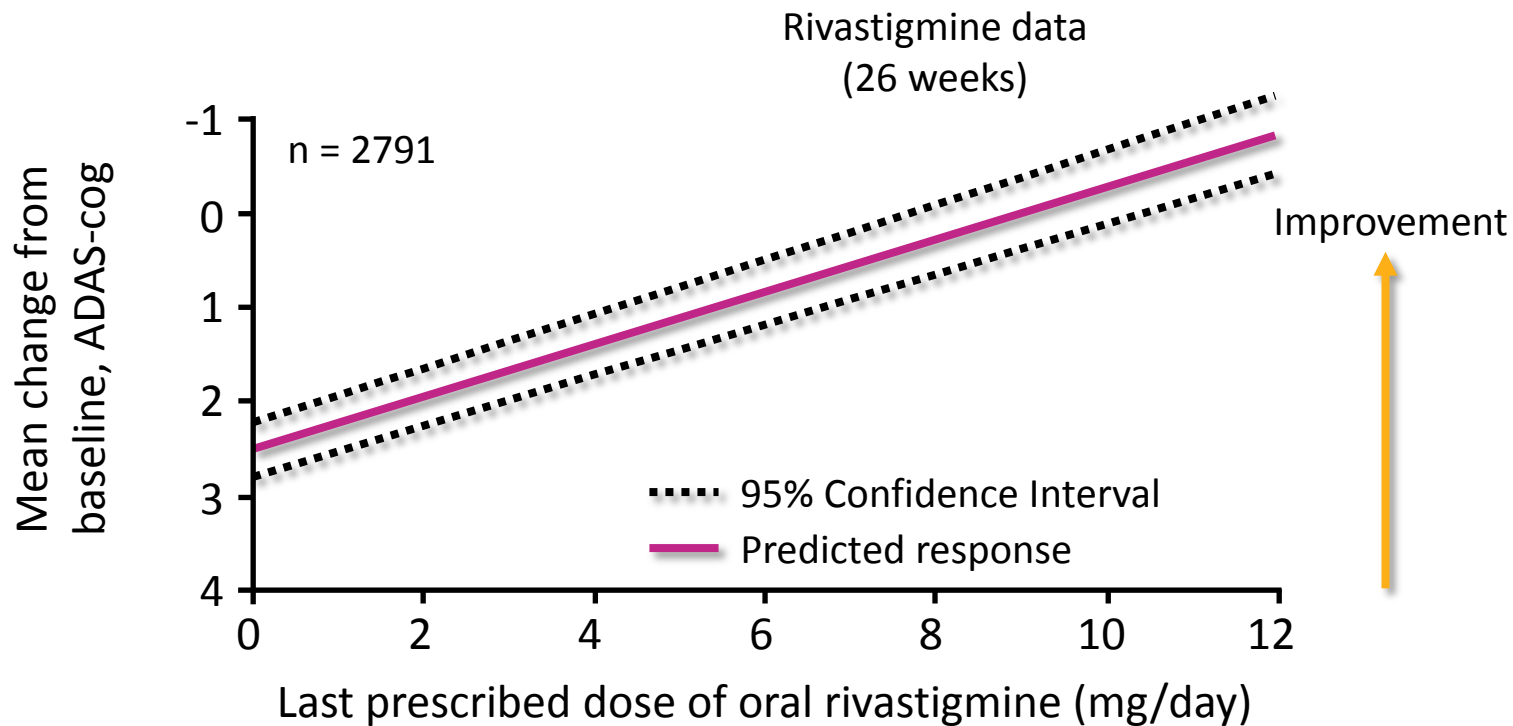
From: Effect of cholinergic treatment depends on cholinergic integrity in early Alzheimer's disease

Brain. 2018;141(3):903-915. doi:10.1093/brain/awx356

Brain | © The Author(s) (2018). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Higher doses of rivastigmine provide greater clinical effects

- The response to ChEIs has been shown to be dose-dependent, with higher doses associated with greater efficacy¹



¹Anand, R et al. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 2000;2:68–72

Higher dose is beneficial as long as the individuals tolerate it

- 1. Relates to more positive long-term cognitive and functional outcomes**
(Wattmo et al.2011; Small et al.2011)
- 2. Lowers amount of home help services**
(Wattmo et al.2013)
- 3. Delays need for nursing home placement**
(Geldmacher et al.2003 ;Wattmo et al.2011)
- 4. Affects positively lifespan**
(Wattmo et al.2014)

Severe AD : treat or not to treat ?

A relatively intact cholinergic network remains to a certain extent even in severe AD patients (preserved AChE and ChAT activity and muscarinic cholinergic receptors).

This biochemical finding is supported by clinical data showing improvement at all levels of cognitive function

(Deardoff et al.2016, Cummings et.al 2010)

The gain of ChEI therapy

1. A cost-effective therapy

(Pouryamout et al.,2012)

2. Each additional month of ChEI treatment means a 1 % reduction in total all-cause care costs

(Mucha et al., 2008)

3. Reduces the risk and delays nursing home placement by 30 % of treatment /year

(Feldman et al., 2009, Wattmo et.al., 2011)

4. Reduces care-giver burden (time, stress, costs)

(Feldman et al., 2003)

ChEI: UNDERUSED !!!

1. According to a US survey, fewer than half of AD patients are prescribed ChEI
(Manemo et al.2006)
2. In another US survey, 82 % of primary care physicians were either ambivalent or negative about ChEI treatment
(Franz et al.2007)

CONCLUSIONS

- **Maximize the symptomatic effect by using correct dosage at the right stage of the disease**
- **Prodromal cases treatment can be beneficial**
- **Higher levels of cholinesterase inhibition are beneficial up to the point that, increasing the dose, adverse effects outweigh benefits**
- **TREAT EARLY AND CONTINUE TO TREAT AS LONG AS THE PATIENT SEEMS TO BENEFIT !**

Newsletter AIP – metà marzo 2018

Care Colleghe e cari Colleghi,

- ci stiamo avvicinando al nostro **18° Congresso Nazionale**. Tutti siete cordialmente invitati; Ricordo che chi si iscrive **entro il 25 marzo** può beneficiare di una **quota ridotta**, e che per i medici e psicologi **in regola con la quota associativa AIP è prevista una tariffa agevolata** (per maggiori informazioni si veda il link: <http://www.congressoaip.it/IT/iscrizioni.xhtml>). Per chi lo desidera **è comunque possibile iscriversi fino all'inizio del Congresso**.

Abbiamo registrato il più alto numero di abstract per le presentazioni libere rispetto a tutti gli anni precedenti, segno di un grande interesse della comunità scientifica per le problematiche psicogeriatriche. Senza eccedere nell'enfatizzare il nostro ruolo, dobbiamo essere consci che oggi in Italia la vita delle persone anziane fragili è primariamente affidata all'attenzione delle società scientifiche e delle associazioni di familiari. Questa realtà deve sempre più impegnarci nell'azione culturale, di formazione e di proposta di modelli operativi, nonché di stimolo alle autorità politiche e amministrative. I tempi non sembrano particolarmente favorevoli, ma non possiamo escludere che le nuove forze di governo, dopo tanta retorica, trovino il tempo per occuparsi dei bisogni veri dei concittadini.

In questo mese AIP nel suo complesso sta lavorando per la messa a punto di alcuni importanti progetti di quest'anno. I relativi programmi verranno presentati nel corso del prossimo Congresso nazionale.

- Il 27-29 giugno, a Pistoia secondo la tradizione, si terrà la **Scuola estiva AIP** riservata alle colleghe e ai colleghi più giovani. Quest'anno il programma sarà meno denso di relazioni ex cathedra per permettere una reale partecipazione degli studenti, che riceveranno in anticipo la traccia delle relazioni, in modo da preparare adeguatamente i loro interventi.
- Il programma dell'**Alzheimer Fest** (Levico Terme, Trento, 14-16 settembre) è in fase di avanzata elaborazione, anche grazie al grande supporto ricevuto dalle autorità della Provincia e dalle moltissime organizzazioni volontaristiche e di scopo che animano il territorio trentino. Sarà un evento molto vivo, al quale l'AIP si propone di offrire un contributo incisivo.
- Il **Congresso di Folgaria** (28-30 settembre) dedicato agli infermieri sarà un altro momento forte del nostro anno di lavoro, perché sarà dedicata particolare attenzione al lavoro di équipe nei vari luoghi della cura dove sono presi in carico gli anziani fragili.
- Il 15 novembre si terrà la **Giornata nazionale contro la solitudine dell'anziano**. A breve avremo un programma articolato di un evento che AIP ritiene di grande rilievo per richiamare l'attenzione dell'intera comunità del nostro Paese su un tema drammatico, con risvolti sempre più pesanti e diffusi sul benessere generale.
- L'anno di lavoro di AIP si concluderà a Napoli per l'**Aging Brain** (11-13 dicembre). Sarà l'occasione per fare anche il punto del lavoro compiuto e per progettare il futuro. Il bisogno delle persone fragili e ammalate è uno stimolo al quale non possiamo sottrarci! Ogni progetto richiede tanto lavoro, ma fortunatamente AIP in tutte le sue articolazioni ha la forza per non deludere chi si attende il nostro supporto.
- Oltre a quanto elencato, nel corso dell'anno si svolgeranno i **congressi regionali AIP**, eventi che rinforzano il legame dell'Associazione con le realtà locali dove esercitiamo il nostro impegno. Sono già in calendario: Sassari (5 maggio), Ancona (18 maggio), Rapallo (18-19 maggio), Amatrice (25 maggio), Torino (1-2 giugno), Agrigento (8 giugno), Taranto (14-15 giugno), Lamezia Terme (12

ottobre), Brescia (20 ottobre). Sappiamo che le tre regioni non in elenco si trovano in una fase avanzata di preparazione dei relativi programmi.

- In questi giorni si celebra in tutto il mondo la **“Brain Awareness Week”**. Anche AIP è coinvolta, perché ritiene che una maggiore sensibilità diffusa per le ricerche sul cervello potrà contribuire a realizzare importanti progressi in ambito diagnostico e terapeutico. Il recente dibattito sugli studi riguardanti la patogenesi della malattia di Alzheimer è un esempio di come il progresso abbia bisogno di consenso e di appoggio da parte della collettività, la quale a sua volta deve acquisire coscienza dell'importanza della ricerca scientifica per combattere le malattie.

- Oltre all'elenco degli avvenimenti che saremo in grado di realizzare, non possiamo concludere questa newsletter senza una lettura di eventi sempre più preoccupanti. Mi riferisco all'**omicidio-suicidio di coppie colpite dalla malattia di uno dei coniugi**. Come fare per evitare la solitudine che domina la vita di questi nostri concittadini, che induce così frequentemente a gesti disperati? Sarebbe importante un maggior coinvolgimento dei medici di famiglia, almeno per segnalare alle autorità queste situazioni. Ma chi sono queste fantomatiche “autorità”? I CDCD stanno facendo un lavoro importantissimo, ma non hanno certo la forza per allargare la loro sfera di responsabilità. Purtroppo, però, se manca un coordinamento territoriale anche le scarse forze disponibili non possono essere guidate e quindi il loro lavoro non riesce a intervenire nei luoghi delle crisi. Il che fare in questo ambito deve essere al centro della nostra attenzione; non è possibile accettare che i drammi continuino a ripetersi. Purtroppo le nostre comunità sono sempre meno coese e quindi non ci possiamo aspettare una spontanea crescita di attenzione per le situazioni di solitudine-disperazione degli anziani. Ma chi potrebbe rappresentare il punto di coagulo iniziale per costruire una rete di supporto? Pongo la domanda agli amici e alle amiche di AIP, certo che la sensibilità dei nostri colleghi sarà una fonte importante di indicazioni e suggerimenti.

Un cordiale saluto e un augurio di buon lavoro

Marco Trabucchi
Presidente Associazione Italiana di Psicogeriatría