

Pillole di buona pratica clinica

Quesito Martellanti campagne mediatiche sull'“inarrestabile epidemia” di demenze spingono anziani e adulti allarmati a rivolgersi a medicina predittiva e diagnosi precoce, presentate come uniche speranze per (future) *terapie innovative*. È corretto, in base alle prove, presentare così problema e soluzioni?

n.139-140/2017

Fonte (F)¹. Larson EB et al. New Insights into the Dementia Epidemic. *New Engl J Med* 2013; 369:2275.

F². Satizabal CL et al. Incidence of Dementia ... Framingham Heart Study. *NEJM* 2016; 374:523.

Premessa. Le demenze sono un grave problema per malati, familiari e sanità pubblica.

Il maggior fattore di rischio loro associato è l'età e gli anziani sono in continua crescita in Italia e nel mondo, dove la speranza di vita continua ad aumentare.

Nella sola Unione Europea/UE si prevede che nel 2020 i soggetti con demenza saranno più di 15 milioni, donne in più di due terzi dei casi. La scala DALY (a) mostra che nella UE il peso della demenza, in termini di disabilità, è quasi doppio di quello già ingente del diabete, con costi molto alti, in gran parte legati alle cure informali dei caregiver.

Oltre il 50% delle demenze sono di Alzheimer (DA), che ha prevalenza del 4,4% tra chi ha >65 anni. Seguono in frequenza le demenze vascolari. Per altro gli studi di popolazione mostrano che la maggioranza delle demenze, soprattutto quelle che si manifestano in età più avanzata, coinvolgono un misto di DA, malattie vascolari e altri fattori degenerativi **F¹**.

Non passa giorno senza che i media, spinti dagli interessi convergenti di produttori di tecnologie diagnostiche e farmaci, specialisti, altri erogatori e associazioni di familiari, invitino a qualche forma di medicina *pre-*

Tab. 1 – Selezione di studi recenti sull'“epidemia” di demenza ^{F1}

Paese	Esito misurato	Fonte dati	Risultati chiave
USA (1° autore: Manton)	Prevalenza di grave declino cognitivo	Indagini di prevalenza nazionali ≥65a	Calo prevalenza dal 5,7% al 2,9%
Rotterdam (Schrijvers)	Incidenza di demenza	Coorte di popolazione ≥55 a	Calo tassi incidenza x 1000 persone/anno da 6,56 nel 1990 a 4,92 nel 2000
Stoccolma (Qiu)	Prevalenza di demenza	Indagini di prevalenza pop. ≥75 a	Prevalenza non cala, longevità aumenta: calo d'incidenza
Inghilterra (Matthews)	Prevalenza di demenza (in 3 regioni)	Indagini di prevalenza pop. ≥65 a	Calo prevalenza da 8,3% nel 1989-'94 al 6,5% nel 2008-'11

dittiva e/o di diagnosi precoce, presentate come le sole speranze per poter iniziare con successo (?) terapie innovative in fase preclinica e per frenare questa “epidemia”. Vedremo però che non c'è una reale “epidemia”, che la diagnosi precoce oggi può produrre più danni che benefici, e che sposta attenzione e risorse da tanti interventi utili che già si potrebbero attuare.

La demenza in Europa sembra diminuire ^{F1}

Rapporti degli ultimi anni hanno segnalato con coerenza un declino dell'incidenza di demenza e della prevalenza standardizzata per età e per criteri diagnostici in vari Paesi occidentali (Tab. 1).

I motivi attribuiti dagli autori al declino delle demenze sono stati: miglioramento dei livelli di istruzione, calo degli ictus e del rischio vascolare in genere, miglioramento di stili di vita.

Si sono aggiunti altri studi su Paesi Europei, tra cui in Svezia (Goteborg) e Spagna (Saragoza), dove il calo, dal **5,2%** al **3,9%** (**-25%**), non ha raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione, ma nei maschi sì (**-43%**). In Svizzera uno studio su 1.600 campioni di tessuto cerebrale da autopsie di soggetti ≥65 anni ¹ eseguite dal 1972 al 2006 ha mostrato un declino nei depositi di amiloide.

I risultati più robusti si hanno nello studio inglese ^{2,3},

Incidenza: proporzione di nuovi casi di demenza

N.B. prevalenza e incidenza risentono anche dei criteri diagnostici di una malattia: se questi vengono allargati, si avrà la percezione che la malattia aumenti anche quando non è così. Dunque, per avere confronti validi, è importante tenere costanti nel tempo i criteri di diagnosi.

Prevalenza: proporzione di persone con demenza

Mortalità: proporzione di persone che muoiono

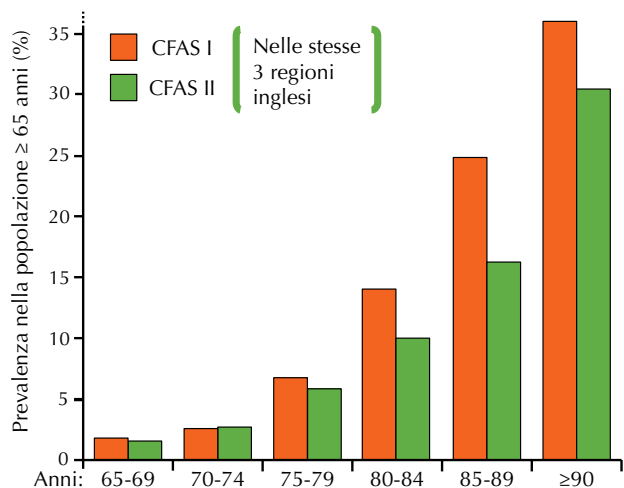
Risposta No. Le demenze sono un grave problema, ma l'incidenza in Paesi Europei e USA è in calo. Predire *rischi personali non dà certezze*, non sembra indurre comportamenti protettivi, espone a *cascate di esami*, ai *rischi di farmaci* d'efficacia e sicurezza ignote, *può rovinare la vita*, *distoglie* da azioni utili già possibili.

Si ringrazia



Regione Lombardia

Fig. 1 – Prevalenze di demenza specifiche per classi d'età negli Studi CFAS I (1989-94) e CFAS II (2008-2011)³



che ha mostrato nel ventennio 1991-2011 un guadagno di 4,2-4,4 anni di vita liberi da qualsiasi tipo di declino cognitivo per maschi e femmine.

La Tab. 2 mostra inoltre quanto sia diminuita nel ventennio considerato la proporzione di grandi anziani con declino cognitivo.

Tab. 2 – Grandi anziani e declino cognitivo nelle indagini inglesi CFAS I e II, a 20 anni di distanza²

Declino cognitivo	No (MMSE 26+)		Lieve (MMSE 18-25)		Grave (MMSE 0-17)	
	CFAS I	CFAS II	CFAS I	CFAS II	CFAS I	CFAS II
≥85	36,6	56,5	43,2	37,2	20,2	6,3
≥85	24,5	46,3	50,8	42,0	24,7	11,7

La demenza negli USA è in calo da 30 anni^{F2}

Le tendenze temporali si ricavano meglio da monitoraggi continui di una stessa popolazione per lunghi periodi di tempo, mantenendo criteri diagnostici coerenti. Per questo la coorte di Framingham^{F2}, in cui le persone dai 60 anni sono state seguite dal 1975 per determinare l'incidenza quinquennale (corretta) di demenza, è un oggetto di studio ideale. La Tab. 3 mostra le tendenze nell'arco di tre decenni.

La riduzione, evidente soprattutto per le demenze vascolari, si è manifestata solo tra coloro che avevano almeno un diploma di scuola secondaria, la cui salute CV è migliorata. Questa invece ha teso a peggiorare nei meno istruiti, che però erano il 36% nell'Epoca 1 e solo il 5% nell'Epoca 4, mentre i laureati sono passati dal 13% al 34%. Inoltre i fumatori sono passati dal 20% al 6%, ed è molto diminuita l'ipertensione.

Il rischio di demenza associato con fattori di rischio vascolari come ictus, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco è diminuito nel tempo, ma nessuna di queste tendenze spiega completamente quella complessiva osservata.

L'età media alla diagnosi di demenza è aumentata da **80 anni nell'Epoca 1** a **85 nell'Epoca 4**.

Punto di forza dello studio di Framingham è il lungo periodo di continua sorveglianza, tuttora in corso a partire dal 1975. Le stime di rischio sono intermedie tra i diversi Paesi e considerate molto affidabili. L'attenzione verso la diagnosi di demenza è cresciuta negli ultimi 15 anni, e ciò dovrebbe semmai tendere a far aumentare l'incidenza: per questo il riscontro di un **calo** dei nuovi casi risulta più indiscutibile.

Ciò non significa che nei prossimi anni nel mondo i casi di demenza si ridurranno: poiché nei paesi a medio-basso reddito l'aspettativa di vita è in rapida crescita, la demenza e altre patologie tipiche delle età avanzate aumenteranno, ma nei Paesi sviluppati sembra in atto un'inversione di tendenza che apre una ragionevole speranza per il futuro.

Predizioni/diagnosi precoci oggi han poco senso

Benché i dati dicano altro, i media in Italia continuano a parlare di «inarrestabile epidemia» di demenze, e spingono i cittadini preoccupati a rivolgersi a medicina predittiva e diagnosi precoce. Ma ciò ha poco senso per vari motivi.

1) I test predittivi oggi non danno risposte certe

Uno dei tanti articoli sul tema (Affaritaliani.it, 6-7-2016) proclama: «Per diagnosticare **il rischio** di Alzheimer basteranno (!) una PET e una puntura lombare». Ma una metanalisi di 55 studi⁴ mostra che la prevalenza della patologia amiloide (ritenuta base della DA) aumenta dai 50 ai 90 anni:

- dal 10% al 44% in chi ha normale stato cognitivo
- dal 12% al 43% in chi ha deterioramento soggettivo
- dal 27% al 71% nel danno cognitivo lieve (MCI).

C'è ampia sovrapposizione tra le condizioni, la **positività all'amiloide** è spesso compatibile con stato cognitivo normale tutta la vita, è persino più comune tra chi ha più istruzione, e anche in chi si ammalerà i test non dicono quando.

2) La predizione di un maggior rischio non migliora lo stile di vita...

Non c'è prova che lo faccia, né per questa, né per altre patologie, come dimostrato da una revisione sistematica⁵ (v. prossima *Pillola di BPC 142*). L'unico ef-

Tab. 3 – Tendenze temporali nell'incidenza di demenza^{F2}

Tipo	Incidenza cumulativa/100 persone/5 anni				HR vs Epoca 1		
	Epoca 1	Epoca 2	Epoca 3	Epoca 4	Ep. 2	Ep. 3	Ep. 4
Alzheimer	2,0	2,0	1,7	1,4	1,00	0,88	0,70
Vascolari	0,8	0,8	0,4	0,4	0,89	0,46*	0,45*
Totale	3,6	2,8	2,2	2,0	0,78	0,62*	0,56*

* differenze statisticamente significative da Epoca 1.

fetto evidenziato dal comunicare il maggior rischio di demenza al ~20% di portatori del gene APOEε4 era la propensione all'assunzione di farmaci *preventivi*, di efficacia e sicurezza non provate. Dato che la maggior parte della popolazione non è portatrice di tali geni, sono in teoria possibili anche effetti netti sfavorevoli nel tempo. Infatti chi apprende di non essere a *rischio specifico* può avere un alibi in più per non rimuovere o per *rinvviare* la rimozione di fattori di rischio gratificanti o che gli costa abbandonare: es. fumo, abuso di alcol, sedentarietà, cibi non salutari.

3) ... cambia la gestione nell'interesse dei pazienti?

Si ricorda il celebre **Aforisma di Cochrane** (1972):



prima di fare (o di prescrivere) un esame decidete che cosa farete se:
a) è positivo, oppure b) è negativo.
Se la risposta è la stessa, non fate l'esame.

I test (genetici, strumentali, di imaging) *predittivi*, per la *diagnosi precoce*, ma spesso anche quelli per *affinare* la diagnosi di una demenza (già consentita dalla sola clinica), si prestano all'applicazione dell'aforisma, in quanto è improbabile che modifichino la gestione nell'interesse del paziente (anche se possono fare quello di chi eroga e di chi produce tali test).

Infatti le **terapie farmacologiche** ad oggi disponibili:

3¹. non servono a frenare un MCI (declino cognitivo minimo). Una revisione sistematica dell'ISS di 8 RCT (7 sponsorizzati dai produttori) mostra che gli **inibitori delle colinesterasi** donepezil, rivastigmina e galantamina in pazienti con MCI non hanno ridotto la progressione a demenza a 2 e 3 anni⁶. Le cessazioni da **effetti avversi** sono state maggiori rispetto ai gruppi con placebo. Conclusione degli autori: tali farmaci nel MCI non si associano ad alcun rallentamento dell'incidenza di demenza, e presentano problemi di sicurezza non trascurabili^(b). Gli effetti sulla mortalità non sono riportati in modo adeguato.

Gli studi su **memantina** sono del tutto insufficienti.

3². ... deludono anche con demenze diagnosticate.

Una revisione sistematica di 59 RCT⁷ ha concluso: "Il trattamento con **inibitori delle colinesterasi** e **memantina** può risultare in miglioramenti statisticamente significativi ma **clinicamente marginali** nelle misure di cognizione e valutazione globale della demenza"^(c).

Un altro grave limite è che gli inibitori delle colinesterasi sembrano dare miglioramenti **effimeri**, che non persistono negli anni successivi^(d), come mostrano i pochissimi RCT con follow up superiore all'anno^{8,9}.

Il bollettino indipendente la *Revue Prescrire* ribadisce nel 2016 una posizione netta (condivisa da *InfoFarma*), ponendo inibitori delle colinesterasi e memantina nella lista dei farmaci da scartare, per efficacia minima e transitoria ed effetti avversi sproporzionati.

Combinando i risultati dei due RCT con follow up di ≥ 3 anni, il più usato di tali farmaci, **donepezil**, ha dato un **aumento di mortalità significativo** vs placebo (+30%, **NNH 13**: 1 morto in eccesso ogni 13 trattati)¹⁰.

RCT	Morti: donepezil	placebo	RR (IC 95%)
AD2000	63/242	50/244	1,27 (0,92-1,76)
DOMINO-AD	52/146	40/149	1,33 (0,94-1,87)
Combinati	115/388	90/393	1,30 (1,02-1,64)

3³. ... sono sinora fallite anche con i farmaci innovativi via via annunciati¹¹. Dunque non si può invocare la diagnosi precoce per anticipare terapie (anche se spesso è lì che si finisce!), oltretutto non autorizzate se non c'è demenza.

3⁴. ... né valgono le scuse che la diagnosi precoce motiverebbe a migliorare lo stile di vita. A parte il fatto che ciò non è dimostrato (e, se lo fosse, potrebbe all'opposto de-motivare chi non ha indicatori di maggior rischio, con effetto netto negativo!), programmi strutturati per migliorare lo stile di vita andrebbero *comunque* implementati, perché gli stili di vita protettivi dalla demenza coincidono in larga misura con quanto protegge in modo ben provato da altre malattie degenerative. Che sia solo una scusa, però, lo dimostra il fatto che poi nessuno illustra in dettaglio agli interessati i comportamenti protettivi, né supporta in modo organizzato la loro adozione. Uniche conseguenze evidenti dei test predittivi sono l'aggancio a visite/esami ripetuti e, spesso, l'assunzione di farmaci.

3⁵. ... o che "gli assistiti chiedono" diagnosi precoce^{12,13} Ciò accade perché quasi tutti gli interventi mediatici di *esperti* sostengono (senza prove!) che le terapie falliscano per assunzione *tardiva*, mentre **potrebbero** funzionare in stadi più precoci. E gli assistiti accorrono, spaventati da campagne (dis)informative e attratti da offerte che appaiono *semplici e risolutive*.

... consentirebbe di programmare il proprio futuro.

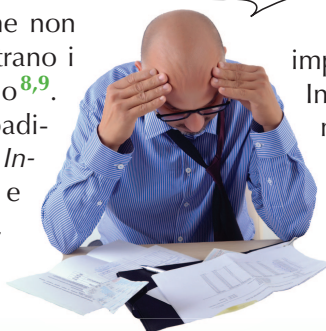
Anche questo argomento è debole. I tempi d'evoluzione del declino cognitivo tendono *comunque* a essere lunghi (a differenza di condizioni mediche d'incidenza complessiva maggiore della demenza che

non lasciano tempo alla programmazione familiare e sanitaria, come gran parte degli ictus, la morte cardiaca improvvisa, nonché traumi, incidenti mortali...Una demenza non è certo l'evento più frequente che

impedisca di "sistemare le proprie cose").

In ogni caso i benefici di un'anticipazione diagnostica andrebbero pesati contro gli effetti sfavorevoli della maggior coscienza di rischio/malattia per una condizione oggi inguaribile, con effetti netti non scontati, ma sempre sfavorevoli se c'è sovradiagnosi.

Ora che so di essere a maggior rischio, non è che mi sento più sereno...



4) Test predittivi e seri rischi¹³

Oltre ad ansia e stress per assistiti e familiari, c'è l'**esposizione anticipata di anni a rischi** e costi di **terapie d'efficacia ignota** e a una **pletora di esami** ulteriori, di capacità discriminatoria ancora incerta, costosi in termini di tempo, talora invasivi, o che espongono a radiazioni ionizzanti (ad es. 1 TC al cranio equivale a 100 Rx torace, 1 PET all'encefalo a 250 Rx torace, con un rischio per un uomo o una donna di 70 anni di **1 cancro aggiuntivo ogni 15.000 TC** o ogni **6.300 PET**¹⁴.

Oltre ai gravi danni da **sovradiagnosi/sovratrattamento di incidentalomi** (aneurismi, malformazioni arteriovenose o cavernose cerebrali...) che è peggio trattare che ignorare^{15,16}. Ciò non discute l'utilità di diagnosi tempestive per pazienti cui il curante rilevi reali problemi cognitivi (v. quanto indicato sul tema nel "Percorso per la popolazione e i pazienti con demenza" approvato nel 2011 da ex ASL Milano, delegati di MG e AA.OO./IRCCS), ma piuttosto la **tendenza mediatica e commerciale a sollecitare test**:

- alimentando paure e confusione con sintomi vaghi e molto comuni
- parlando d'**inarrestabile aumento** delle demenze senza riscontro nei dati epidemiologici
- inducendo a credere che la mancanza di cure efficaci dipenda da **diagnosi tardive**, anziché aiutare gli assistiti a concentrarsi su varie **misure già note di moderata efficacia legate allo stile di vita**, e sulla **riduzione dei danni cognitivi iatrogeni**, questi davvero sottovalutati.

N.B. la prevalenza di demenza/1000 abitanti, massima in Italia tra i paesi OCSE¹⁷, si spiega con l'alta longevità italiana, ma vi contribuisce anche un'impropria spinta all'anticipazione diagnostica.

- sopravvalutando la portata, per la gestione clinica, di progressivi affinamenti affidati a diagnostica per immagini e biochimica liquorale (v. aforisma di Cochrane). In un SSN che non trova abbastanza risorse per migliorare l'assistenza domiciliare a questi malati, per supportare la cessazione del fumo o incentivare MMG che prescrivono e monitorano l'attività fisica degli assistiti, è istruttivo conoscere i costi (da tariffario nazionale) di indagini diagnostiche, spesso richieste/ripetute senza un'attesa razionale di valore aggiunto per l'assistito:

- TC encefalo senza contrasto € 136
- Tomoscintigrafia SPET cerebrale € 300

- Tomoscintigrafia PET cerebrale quantitativa € 650
- Tomoscintigrafia PET cerebrale qualitativa € 800
- Puntura lombare per prelievo liquorale... € 220

Dedicarsi a vere azioni preventive

Invece di focalizzarsi su pratiche di scarso valore, si servirebbero meglio gli interessi degli assistiti spiegando e motivandoli a rimuovere rischi noti e aiutandoli in modo concreto ad adottare/mantenere com-

portamenti protettivi, per la salute cerebrale e globale. Alle indicazioni delle *Pillole di BPC 83-84* e di *ES 67/2011*, cui si rimanda, se ne sono aggiunte altre, oggetto della *Pillola di ES 121/2016*. Per alcune, legate a danni cognitivi iatrogeni sottovalutati, o ad abitudini alimentari/di esercizio modificabili da counselling e prescrizioni, l'apporto del medico curante può essere decisivo.

A. Donzelli, Area EdAp – ATS Milano

1. Kovari E et al. Amyloid deposition is decreasing in aging brains: an autopsy study of 1,599 older people. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:299.

2. Jagger C et al. A comparison of health expectancies over two decades in England: results of the CFAS I and II. *Lancet* 2015;387:779.

3. Matthews F et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in ... ≥65 y from three geographical areas of England: CFAS I and II. *Lancet* 2013.

4. Jansen WJ et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia. A meta-analysis. *JAMA* 2015; 313:1924.

5. Hollands GJ et al. Impact of communicating genetic risks on risk-reducing health behaviour: systematic review ... meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1102.

6. Raschetti R et al. Cholinesterase inhibitors in MCI: a systematic review of RTs. *PLoS Med* 2007;4:e338.

7. Raina P et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for treating dementia: evidence review. *Ann Intern Med* 2008; 148:379.

8. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil ... in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): double-blind RT. *Lancet* 2004; 363:2105.

9. Howard R. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine... (DOMINO-AD): secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14:1171.

10. Donzelli A, Battaglia A. // 11. Es: Salloway S et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate AD. *N Engl J Med* 2014;370:322.

12. Polemica risposta di Burns A et al. *BMJ* 2013; 347:f6125 a 13. Le Coeuteur DG et al. Political drive to screen for pre-dementia: not EB and ignores the harms of diagnosis. *BMJ* 2013; 347:f5125.

14. Picano, CNR Pisa, programma di calcolo rischio radiazioni ionizzanti.

15. Morris Z et al. Incidental findings on MRI: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b3016.

16. Al-Shahi Salman R. MRI & incidentalomas. *Neurology, Lancet, Jama* ...2014.

17. OECD. Health at a glance 2015.

(a) DALY: anni di vita corretti per il grado di disabilità).

(b) **Galantamina** in due RCT ha anche mostrato un **significativo aumento di mortalità**. Nonostante ciò, inibitori delle colinesterasi sono usati anche per MCI (off label, o a spese delle famiglie. Costo ~ €/anno: donepezil 170-230, galantamina 265-600, rivastigmina 280-1250, memantina 250-1500 €).

(c) La credibilità di tali modestissimi benefici è ancor più ridotta dai **conflitti d'interesse** degli studi primari. N.B. c'è esagerazione sistematica dei benefici quando gli **esiti sono soggetti** e il mascheramento dell'allocazione inadeguato/non chiaro (**esagerazione media +31%**), o **manca la cecità (esagerazione +25%)** (Wood L ... meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336:601).

(d) Le numerose "valutazioni economiche", di norma **sponsorizzate dai produttori**, non sembrano tener conto della **trasparenza del (piccolo) effetto positivo**, e **forzano le proiezioni** nel tempo di stime implausibili.

