



Il significato prognostico dei disturbi psicotici associati all'esordio di deficit cognitivi

Antonio De Giovanni¹, Enrica Di Paolo², Giovanni Cuzzoni²

¹Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Sanitarie e Psicomportamentali Applicate, Università degli Studi di Pavia, e ²Sezione di Geriatria e Gerontologia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Istituto Santa Margherita, Pavia, Italia

Il significato prognostico dei BPSD all'esordio di deficit cognitivi: trattamento ed esiti

Per indagare l'impatto del trattamento con antipsicotici atipici sulla sfera cognitiva e sulle autonomie funzionali in pazienti ambulatoriali con esordio di deficit cognitivi, è stato condotto uno studio osservazionale longitudinale su 35 pazienti afferenti, tra il gennaio 2012 e dicembre 2012, all'ambulatorio U.V.A. dell'I.D.R. Santa Margherita di Pavia, per inquadramento diagnostico e terapeutico di deficit cognitivi di recente insorgenza. Variabili di efficacia: le differenze tra il punteggio al MMSE e quelle nel punteggio degli indici funzionali ADL e IADL. La comparazione tra i due gruppi è stata effettuata mediante l'analisi della varianza condotta con misure ripetute (ANOVA). L'impatto dei farmaci antipsicotici sulla sfera cognitiva sembra dunque di scarso rilievo, e questo è un risultato conforme alla maggioranza dei dati disponibili in letteratura. Sul piano funzionale, al contrario, i due gruppi presentano un'evoluzione simile, con una tendenza al peggioramento delle abilità strumentali della vita quotidiana. Anche in questo caso l'entità del declino appare comunque significativamente inferiore nei pazienti senza sintomi neuropsichiatrici.

The meaning of behavioral and psychological symptoms in early stage of cognitive impairment

The aim of our study was to evaluate the impact of treatment with atypical antipsychotics of the BPSD psychotic cluster on the cognitive faculties and functional autonomy of in-patients with onset of cognitive impairment. Prospective observational study included 35 outpatients with MMSE>24 and IADL>4 (January 2012-December 2012). Eighteen psychotic disorders (delusions, hallucinations, ideas of reference), with average total NPI scores equal to 35.1. Seventeen patients had no BPSD. Efficacy variables: the differences between the MMSE score and functional indexes. The comparison between the two groups was carried out by analysis of variance with repeated measures conducted (ANOVA). The impact of antipsychotic drugs on cognitive faculties seems of little importance. This result is in line with the majority of the data available in the literature. On the functional level, on the contrary, the two groups have evolved similarly, with a trend towards the worsening of everyday abilities. Even in this case, the extent of decline appears significantly lower in patients without neuropsychiatric symptoms.

Introduzione

Nei soggetti anziani il progressivo sviluppo di deficit cognitivi si associa molto frequentemente ad pluralità di sintomi psichiatrici e comportamentali denominati con l'acronimo BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) [1]. I BPSD comprendono disturbi psicotici, della sfera affettiva e alterazioni della personalità e del comportamento, la cui prevalenza lungo il decorso della malattia ha una rilevanza paragonabile a quella dei deficit cognitivi. Uno studio prospettico della durata di 5 anni ha evidenziato la presenza di BPSD nel 90% dei pazienti indagati, con un impatto sulla salute e sulla qualità della vita del paziente che appare più rilevante degli stessi deficit di memoria [2]. La frequenza e la gravità dei BPSD aumentano con la progressione della malattia, determinando un peggioramento della disabilità e la necessità di una precoce istituzionalizzazione [3]. Il trattamento dei BPSD è un obiettivo terapeutico primario nella gestione dei pazienti con demenza, ed il significato prognostico della presenza di alcuni sottogruppi sindromici all'esordio di deficit cognitivi, così come della risposta al trattamento con psicofarmaci, è oggetto di studio in un crescente numero di lavori scientifici. Per quanto l'uso di antipsicotici per il trattamento dei BPSD sia ampiamente diffuso, l'impatto di questi farmaci sulla storia naturale della malattia ed in particolare sulla qualità della vita del paziente non è del tutto chiaro [4]. La valutazione dell'efficacia del trattamento farmacologico con neurolettici basata prevalentemente sulle variazioni dei test cognitivi ha evidenziato una rilevanza clinica limitata di questi farmaci, mentre il loro impiego appare molto più efficace nel migliorare i deficit e le anomalie funzionali [5]. Sebbene la compromissione delle funzioni cognitive, in particolare le funzioni esecutive, sia associata alla disabilità, lo stato funzionale del paziente non è direttamente correlato alla sua performance cognitiva; la funzione cognitiva è pertanto un insoddisfacente marker dello stato funzionale [6].

La perdita di autonomia da parte dei pazienti o la completa dipendenza in una o due attività del vivere quotidiano, al pari della sicurezza e dell'incidenza di effetti collaterali invalidanti devono essere considerati degli endpoint più affidabili a fini dello studio dell'efficacia di un dato trattamento [7].

Il nostro studio si pone come obiettivo quello di valutare l'impatto del trattamento con antipsicotici atipici dei BPSD del cluster psicotico sulla sfera cognitiva e sulle autonomie funzionali di in pazienti ambulatoriali con esordio di deficit cognitivi. A tal fine è stato condotto uno studio osservazionale longitudinale su una popolazione di pazienti afferenti, tra il gennaio 2012 e dicembre 2012, all'ambulatorio U.V.A. dell'I.D.R. Santa Margherita di Pavia, per inquadramento diagnostico e terapeutico di deficit cognitivi di recente insorgenza. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico, nel corso del quale è stata raccolta un'accurata anamnesi psichiatrica e farmacologica, orientata in particolare a evidenziare la possibile presenza di disturbi psicotici e comportamentali associati al deficit cognitivo. La prima valutazione prospettica è stata effettuata in occasione della prima visita ambulatoriale di controllo, dopo 6 mesi dall'assessment iniziale.

I criteri di inclusione nello studio sono stati i seguenti: età superiore a 64 anni, decadimento cognitivo insorto entro 1 anno dalla prima visita, compatibile con probabile o possibile AD (in accordo con i criteri proposti da DSM-IV-TR: MMSE<24); valutazione funzionale di dipendenza lieve o assente, considerando un punteggio ADL>4 ed un punteggio IADL>4. Sono stati stabiliti i seguenti criteri di esclusione dallo studio: evidenza, all'esame clinico o agli accertamenti biochimici e strumentali (ECG, radiologici e di Imaging) di patologie acute o croniche, che causano disabilità grave o mettono a repentaglio l'esistenza (punteggio CIRS superiore a 3, escludendo la gravità delle patologie psichiatriche e comportamentali); malattie neoplastiche, cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco, stroke, enfisema, embolia, BPCO severa, insufficienza renale o epatica grave, crisi epilettiche o sindromi epilettiche, storia ipersensibilità ad antipsicotici, uso di altri antipsicotici tipici o atipici in associazione polifarmacologica, uso di benzodiazepine ad esclusione breve emivita (Triazolam, Zolpidem, Oxazepam).

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della presenza di disturbi psichiatrici dello spettro psicotico, considerando un punteggio della BPRS superiore o uguale a 3 negli items relativi a sospettosità, allucinazioni, contenuto insolito del pensiero o un punteggio superiore a 2 nei sub-items relativi della NPI-UCLA [8]. La valutazione degli esiti cognitivi e funzionali è stata effettuata comparando in due gruppi di pazienti le differenze tra il punteggio al MMSE e quello ottenuto negli indici di valutazione delle attività quotidiane di base e strumentali ADL (indice di autonomia nelle attività quotidiane) e IADL (scala delle attività strumentali quotidiane del paziente al proprio domicilio), rilevati al momento dell'assessment iniziale (t1) e in corrispondenza della prima visita di controllo ambulatoriale, prevista dopo un follow-up di sei mesi (t2). Il MMSE (Mini Mental State Examination) è un test articolato in 11 item, che esplorano le seguenti aree: orientamento temporale e spaziale, memoria immediata (di fissazione e di registrazione) attenzione, calcolo, memoria del richiamo, linguaggio prassia costruttiva (copia del disegno). Rappresenta un rapido e sensibile strumento di screening per l'esame delle funzioni cognitive e delle loro modificazioni nel tempo, anche nei pazienti con gravi sintomi di deterioramento [9]. Le scale di valutazione della disabilità ADL (Activities of Daily Living) e IADL (Instrumental Activities of Daily Living) sono tra gli strumenti di valutazione funzionali più utilizzati in studi di popolazione e in setting riabilitativi [10]. La prima offre un indice delle autonomie nelle attività di base della vita quotidiana (fare il bagno, vestirsi, toilette, spostarsi continenza urinaria e fecale, alimentarsi); la seconda valuta la capacità di compiere attività normalmente svolte anche da soggetti non affetti da demenza e che sono necessarie per il mantenimento della propria indipendenza. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando un'ANOVA misure ripetute con fattore Tempo (2 livelli: t1 e t2) intrasoggetto e fattore Tipo (2 livelli: BPSD e NON-BPSD) come fattore intersoggetto.

Risultati

Sono stati coinvolti nello studio 35 pazienti: tutti i pazienti presentavano alla prima valutazione (t1) un punteggio al MMSE inferiore a 24 e punteggi superiori a 4 nelle scale ADL e IADL. In dettaglio, è stato individuato un gruppo di 18 pazienti con esordio di deficit cognitivi e disturbi psicotici con punteggi NPI totali medi pari a 35.1, un valore medio al MMSE di 17.5 e punteggi ADL=4.8 e IADL=4.7. Tutti i pazienti con BPSD del cluster psicotico sono stati trattati con antipsicotici atipici in monoterapia. In dettaglio, a 10 pazienti è stata prescritta Quetiapina alla dose media giornaliera di 200 mg, mentre 8 pazienti sono stati trattati con Olanzapina alla dose media giornaliera di 3 mg. In due pazienti del gruppo con sintomi psicotici è stato somministrato un antidepressivo della classe degli SSRI (Sertralina alla dose di 50 mg al giorno). Tutti i pazienti hanno eseguito controlli elettrocardiografici periodici, con cadenza bimestrale, per valutare un eventuale alterazioni del ritmo e della conduzione cardiaca, con particolare riguardo alla durata dell'intervallo QT.

Il gruppo dei pazienti senza disturbi del cluster psicotico all'esordio del deficit cognitivo comprendeva 17 soggetti, con punteggi medi nei singoli items della NPI inferiori a 4, MMSE medio pari a 20, e valori medi di ADL e IADL pari a 5 e 5.7, rispettivamente. In 7 pazienti è stata ravvisata l'opportunità di un trattamento con SSRI per sindrome depressiva lieve: 3 pazienti sono stati trattati con Sertralina alla dose di 50 mg al giorno, 3 con Citalopram alla dose media giornaliera di 20 mg, mentre un paziente ha ricevuto Venlafaxina alla dose di 75 mg/die.

Tutti i pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto una terapia mirata al miglioramento della performance cognitiva. In particolare, dei 18 pazienti con BPSD del cluster psicotico, 11 hanno ricevuto un trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi (Donepezil alla dose media giornaliera di 10 mg), agli altri è stata prescritta Rivastigmina con un dosaggio giornaliero medio di 4.6 mg. Dei pazienti con

deficit cognitivo non associato a sintomi psicotici, 9 hanno ricevuto un trattamento con Rivastigmina (4 al dosaggio giornaliero medio di 4.6 mg e 5 hanno ricevuto una dose di 9.5 mg/die); 5 sono stati trattati con Donepezil alla dose media giornaliera di 10 mg, mentre a 3 è stata somministrata Memantina alla dose di 10 mg al giorno. Tutti i pazienti hanno eseguito controlli elettrocardiografici periodici periodici, con cadenza bimestrale, per valutare un eventuale alterazioni del ritmo e della conduzione cardiaca, con particolare riguardo alla durata dell'intervallo QT.

Tra l'assessment iniziale (t1) e la prima visita di controllo dopo 24 settimane di follow-up (t2), il punteggio totale medio del MMSE varia, nel gruppo di pazienti con BPSD da 17.5 a 16, mentre in quello dei pazienti senza BPSD da un valore di 20 aumenta fino a 21.2. Comparando i due gruppi mediante l'analisi della varianza condotta con misure ripetute (ANOVA) si evidenzia un Fattore Tempo intrasoggetto non significativo [$F(1,49)=0.95$, $p=0.76$]; mentre appaiono statisticamente significative le differenze riguardanti il fattore Tipo intersoggetto [$F(1,49)=9.02$, $p<0.05$] e l'interazione Tipo*Tempo [$F(1,49)=7.66$, $p<0.05$]. La differenza nei punteggi medi al MMSE tra il gruppo di pazienti con BPSD dello spettro psicotico e il gruppo di pazienti senza BPSD non è statisticamente significativa al momento della valutazione iniziale, mentre lo diventa dopo i primi sei mesi di follow-up: nei pazienti senza BPSD il valore medio del MMSE aumenta al t2 in modo statisticamente significativo, così pure significativo appare il peggioramento dei risultati ottenuti al test del MMSE effettuato durante la visita di controllo nei soggetti con BPSD.

Per quantificare il livello di autosufficienza sono stati comparati i risultati ottenuti somministrando le due scale ADL e IADL al momento della prima visita (t1) e dopo 6 mesi di follow-up (t2). Per quanto concerne la valutazione delle attività di base della vita quotidiana, entrambi i gruppi presentano un peggioramento nei valori della scala ADL nel corso delle 24 settimane successive all'assessment iniziale. Il valore medio del punteggio ADL nel gruppo dei pazienti con BPSD varia da 4.8 a 4.3; nel gruppo di controllo il punteggio medio iniziale è di 5.1 e diminuisce dopo 24 settimane al valore di 4.7. L'analisi della varianza con misure ripetute evidenzia in questo caso un Fattore Tempo intrasoggetto significativo [$F(1,49)=7.05$, $p<0.05$], mentre non risultano statisticamente significativi né il Fattore Tipo intersoggetto [$F(1,49)=1.28$, $p=0.26$], né l'interazione Tipo*Tempo [$F(1,49)=0.52$, $p=0.82$]. Si evince, pertanto, che, sebbene in entrambi i gruppi di pazienti il punteggio ADL diminuisca al t2 rispetto al t1 in modo statisticamente significativo, né al momento della visita iniziale né al momento della visita di controllo i due gruppi sono significativamente diversi. Analizzando i risultati relativi all'indice di Lawton IADL con ANOVA, si osserva quanto segue: i pazienti del gruppo con BPSD presentano un punteggio medio di 4.7 al t1 e di 3.8 al t2; nel medesimo periodo di osservazione, nei pazienti senza BPSD il valore medio della scala di valutazione si modifica da 5.6 a 5.3. Per quanto attiene la valutazione delle abilità strumentali complesse della vita quotidiana, questi dati documentano una significatività statistica sia del fattore tempo intrasoggetto [$F(1,49)=10.6$, $p<0.05$], che del fattore tipo intersoggetto [$F(1,49)=5.94$, $p<0.05$]. Al contrario, l'interazione Tipo*Tempo non risulta statisticamente significativa [$F(1,49)=0.44$, $p=0.61$]. I due gruppi sono equivalenti sia al momento della valutazione funzionale iniziale, sia al momento della visita di controllo. Tuttavia, in entrambi i gruppi il punteggio IADL diminuisce in modo statisticamente significativo nel corso del follow-up di 6 mesi, e il punteggio medio ottenuto dai pazienti con BPSD appare comunque significativamente inferiore rispetto a quello ottenuto dai pazienti senza sintomi neuropsichiatrici.

Discussione

I disturbi psichiatrici e le anomalie comportamentali sono pressoché costanti nei pazienti con decadimento cognitivo e hanno un ruolo fondamentale nella prognosi della malattia, poiché causano una rapida perdita delle autonomie funzionali, la necessità di una precoce istituzionalizzazione [5], e si associano ad una maggiore mortalità [11]. Nell'ambito dei BPSD, si è soliti distinguere un primo gruppo di sintomi rappresentato da alterazioni dell'umore e della sfera affettiva, spesso di difficile diagnosi differenziale con le forme di depressione che si manifestano nell'età senile. In un secondo gruppo sintomatologico sono inclusi i disturbi psicotici veri e propri, che si manifestano prevalentemente sotto forma di deliri di persecuzione, eccessiva sospettosità, allucinazioni, più frequentemente visive e uditive. Ad un terzo cluster di sintomi psichiatrici sono riferibili disturbi polimorfi della personalità e del comportamento, che si manifestano con variabili associazioni di apatia, disinibizione, aggressività, atteggiamenti incongrui, aberranti e wandering [8]. Il significato prognostico dei BPSD, sia all'esordio che lungo il decorso della malattia, ed il loro trattamento è oggetto di studio in un numero sempre più crescente di lavori scientifici. Un aspetto particolarmente controverso è la scelta delle variabili di efficacia del trattamento con antipsicotici atipici [12]. Nella maggioranza degli studi disponibili in letteratura, la rilevanza terapeutica del trattamento con antipsicotici è parametrata sul controllo dei sintomi psichiatrici o sul miglioramento dei deficit cognitivi, senza tenere conto dell'impatto del trattamento sulle abilità funzionali residue [13]. Sebbene la compromissione delle funzioni cognitive, in particolare le funzioni esecutive, sia associata alla disabilità, lo stato funzionale del paziente non sempre è direttamente correlato alla sua performance cognitiva [14]. La perdita di autonomia da parte dei pazienti o la necessità di istituzionalizzazione e l'aspettativa di vita devono essere considerati degli endpoint di assoluta importanza ai fini dello studio dell'efficacia di un dato trattamento. In generale, l'approccio terapeutico ai BPSD deve comprendere l'impiego di psicofarmaci associato ad interventi non farmacologici come la musicoterapia [15], la pet-therapy o la terapia occupazionale, volti a rendere il paziente quanto più possibile partecipe di quanto gli accade intorno, poiché la deprivazione sensoriale può favorire l'insorgenza di disturbi del comportamento [6]. Gli antipsicotici sono farmaci largamente prescritti nei pazienti con deficit cognitivi e disturbi neuropsichiatrici, avendo il loro razionale di impiego non solo nella efficace azione sui sintomi produttivi psicotici, ma anche in relazione all'attività sedativa che potrebbe concorrere al controllo di gravi disturbi comportamentali, quali l'aggressività e l'agitazione psicomotoria. Nel nostro studio sono stati impiegati gli antipsicotici atipici Olanzapina e Quetiapina, la cui efficacia e tollerabilità nel trattamento dei disturbi psicotici in pazienti anziani è stata indagata in diversi studi clinici, che ne hanno evidenziato il basso profilo di rischio di parkinsonismo, di distonia e di discinesie, ed una buona incisività sul trattamento delle anomalie comportamentali associati ai sintomi psicotici [16]. Sia Quetiapina che Olanzapina esplicano effetti significativi sulle capacità cognitive misurate con la scala MMSE [17].

La scelta delle variabili di efficacia è oggetto di dibattito, ed appare rilevante sin dall'esordio della malattia. La valutazione cognitiva e funzionale deve sempre integrare l'esame dell'incisività degli psicofarmaci sul controllo della sintomatologia clinica e comportamentale.

Nel nostro studio la valutazione psicometrica evidenzia come lungo il decorso della malattia, la presenza all'esordio di disturbi dello spettro psicotico sia associata ad un prognosi cognitiva peggiore, per quanto tutti i pazienti di entrambi i gruppi siano stati trattati anche con una terapia mirata al miglioramento della performance cognitiva. I due gruppi di pazienti non differiscono nei punteggi del MMSE al valutazione iniziale, ma dopo sei mesi di follow-up i pazienti con disturbi dello spettro psicotico presentano una significativa evoluzione peggiorativa. L'impatto dei farmaci antipsicotici sulla sfera cognitiva sembra dunque di scarso rilievo, e questo è un risultato conforme alla maggioranza

dei dati disponibili in letteratura. Sul piano funzionale, al contrario, i due gruppi presentano un'evoluzione simile, con una tendenza al peggioramento delle abilità strumentali della vita quotidiana. Anche in questo caso l'entità del declino appare comunque significativamente inferiore nei pazienti senza sintomi neuropsichiatrici. Questi dati sembrano indicare uno scarso impatto dei farmaci antipsicotici sui disturbi della sfera cognitiva, e un ruolo predittivo negativo dei disturbi psicotici sulla prognosi funzionale dei pazienti con esordio di demenza [18].

Bibliografia

1. Rosdinom R, Zarina MZ, Zanariah MS et al. Behavioural and psychological symptoms of dementia, cognitive impairment and caregiver burden in patients with dementia. *Preventive Medicine* 2013; in press.
2. Savva GM, Zaccari J, Matthews FE et al. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science* 2009;194(3):212-219.
3. Poletti M, Nuti A, Cipriani G et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia: factor analysis and relationship with cognitive impairment. *European Neurology* 2013;69(2):76-82.
4. Fernandez M, Gobartt AL, Balana M et al. Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment. *BMC Neurology* 2010;10:87.
5. Awad AG, Voruganti LN. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18(13):877-893.
6. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2009;8(2):151-157.
7. Canevelli M, Adali N, Cantet C et al. Impact of behavioral subsyndromes on cognitive decline in Alzheimer's disease: data from the ICTUS study. *Journal of Neurology* 2013; in press.
8. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(suppl. 6):S10-16.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12(3):189-198.
10. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 1963;185:914-919.
11. Politi P, Piccinelli M, Klersy C et al. Mortality in psychiatric patients 5 to 21 years after hospital admission in Italy. *Psychological Medicine* 2002;32(2):227-237.
12. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *Plos Medicine* 2008;5(4):e76.
13. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *The American Journal of Psychiatry* 2007;164(3):415-427.
14. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *The American Journal of Psychiatry* 2011;168(8):831-839.
15. Boso M, Politi P, Barale F et al. Neurophysiology and neurobiology of the musical experience. *Functional Neurology* 2006;21(4):187-191.
16. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *The American Journal of Psychiatry* 2006;163(4):611-622.
17. Kivircik Akdede BB, Alptekin K, Kitis A et al. Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005;29(2):233-238.
18. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2005;293(5):596-608.