

Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

Le demenze in Europa e USA non sono affatto in aumento...



Perché insistono a dirci che c'è una epidemia di demenza?

Premessa. Le demenze sono un

problema molto grave per malati, familiari e sanità pubblica. Il loro maggior fattore di rischio è l'età e gli anziani sono in continua crescita in Italia (e nel mondo, dove la

speranza di vita continua ad aumentare).

Sono più colpite le donne, anche per la loro maggior longevità. La più frequente è la demenza di Alzheimer (DA), seguita da quelle "vascolari". Ma la grande maggioranza delle demenze, specie se si manifestano in età più avanzata, presenta un misto di DA, malattie vascolari e altri fattori degenerativi¹.

Martellanti campagne mediatiche sull'«inarrestabile epidemia» di demenze spingono anziani e adulti allarmati a rivolgersi alla *medicina predittiva* (a) o/e alla diagnosi precoce (a), presentate come uniche speranze per *terapie innovative* (di là da venire).

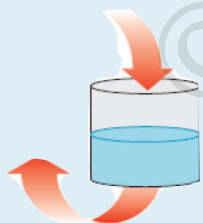
È corretto, in base alle prove disponibili, presentare così il problema e le soluzioni? La risposta è **No**, per i molti motivi che seguono.

La demenza nei paesi europei sembra, piuttosto, in diminuzione¹

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

Gli autori attribuiscono il declino delle demenze a: miglior istruzione, calo degli ictus e del rischio vascolare in genere, miglioramento di stili di vita.

Incidenza: proporzione di nuovi casi di demenza



Prevalenza: proporzione di persone con demenza

Mortalità: proporzione di persone che muoiono

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

Scheda 119-120/2016

Tab. 1 – Selezione di studi recenti sull'«epidemia» di demenza²

Paese	Esito misurato	Fonte dei dati	Risultati chiave
USA (1982-'99)	Prevalenza di grave declino cognitivo	Indagini nazionali su popolazione ≥65 a.	Calo prevalenza dal 5,7% al 2,9%
Rotterdam	Incidenza di demenza	Coorte di popolazione ≥55 a	Calo d'incidenza x 1000 persone/anno da 6,56 nel 1990 a 4,92 nel 2000
Stoccolma	Prevalenza di demenza	Indagini di prevalenza su pop. ≥75 a	Prevalenza non cala, longevità aumenta: calo d'incidenza
Inghilterra	Prevalenza di demenza (in 3 regioni)	Indagini di prevalenza su pop. ≥65 a	Calo prevalenza da 8,3% nel 1989-'94 al 6,5% nel 2008-'11

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 anni¹ effettuate nell'arco di 35 anni ha mostrato un declino nei depositi di **amiloide** (sostanza che si deposita tra i neuroni cerebrali formando placche, ritenute causa di demenza).

I risultati più robusti si hanno nello studio inglese¹ (Fig. 1), che ha mostrato nel ventennio 1991-2011 un **guadagno di 4,3 anni di vita liberi da qualsiasi declino cognitivo** per maschi e femmine.

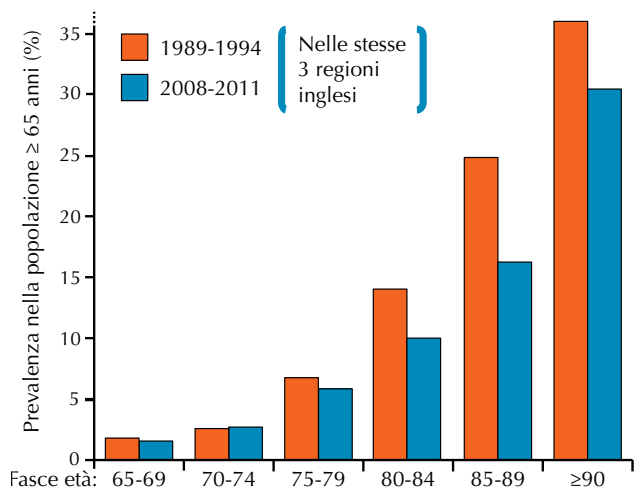
I grandi anziani con declino cognitivo sono molto diminuiti nel ventennio considerato (Tab. 2, pag. 2).

La demenza negli USA è in calo da 30 anni³

Le tendenze nel tempo si ricavano meglio da monitoraggi continui di una stessa popolazione per lunghi periodi, mantenendo criteri diagnostici coerenti. Per questo la coorte di Framingham³, in cui le persone dai 60 anni in su 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

Fig. 1 – Prevalenze di demenza specifiche per classi d'età in ricerche del 1989-94 e del 2008-2011¹



Tab. 2 – Grandi anziani e declino cognitivo nelle indagini inglesi del 1989-'94 e 2008-'11, a 20 anni di distanza²

Declino cognitivo	No (MMSE* 26+)		Lieve (MMSE 18-25)		Grave (MMSE 0-17)	
	1989-94	2008-11	1989-94	2008-11	1989-94	2008-11
≥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

* Il MMSE (Mini Mental State Examination) è un test con 30 domande (max 30 punti) usato per lo screening del declino cognitivo. Punteggi tra 26 e 30 si considerano "normalità cognitiva".

almeno un diploma di scuola secondaria, la cui salute cardiovascolare è migliorata. Questa invece ha teso a peggiorare nei meno istruiti, che però si sono molto ridotti dall'Epoca 1 alla 4. Inoltre nel tempo i fumatori si sono ridotti dal 20% al 6%, ed è molto diminuita l'ipertensione.

Il rischio di demenza associato con fattori di rischio vascolari come ictus e scompenso cardiaco è diminuito nel tempo, ma non basta a spiegare il risultato. L'**età media alla diagnosi** di demenza è aumentata da **80 anni nell'Epoca 1 a 85 anni nell'Epoca 4**.

Punto di forza della ricerca di Framingham è il lungo periodo di continua sorveglianza, tuttora in corso a partire dal 1975. Le stime di rischio sono considerate molto affidabili. L'attenzione verso la diagnosi di demenza è cresciuta negli ultimi 15 anni, e ciò dovreb-

Tab. 3 – Tendenze temporali nell'incidenza di demenza³

Tipo demenza	Incidenza cumulativa ogni 100 persone, ogni 5 anni				Rischio % rispetto all'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	=	-12%	-30%
Vascolari	0,8	0,8	0,4	0,4	-11%	-54%*	55%*
Totale	3,6	2,8	2,2	2,0	-22%	-38%*	-44%*

* differenze statisticamente significative rispetto all'Epoca 1.

be semmai tendere a far aumentare l'incidenza: per questo il riscontro di un **calo** dei nuovi casi risulta ancor 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 e diagnosi precoci oggi hanno 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^(a) e diagnosi precoce. Ma ciò ha poco senso per vari motivi.



1) I test predittivi disponibili non danno risposte certe

Uno dei tanti articoli sul tema (*Affaritaliani.it*, 6-7-2016) proclama: "Per diagnosticare **il rischio** di Alzheimer basteranno (!) PET e puntura lombare^(b)". Ma un'analisi combinata di 55 ricerche¹ mostra che la prevalenza della patologia amiloide (ritenuta base della DA) aumenta molto dai 50 ai 90 anni anche in chi ha normale stato cognitivo, con ampie sovrapposizioni con i livelli riscontrati in chi ha un danno cognitivo lieve. La **positività all'amiloide** è spesso compatibile con uno stato cognitivo normale tutta la vita, è persino più comune tra chi è più istruito. Inoltre, anche in chi si ammalerà, i test non dicono quando ciò accadrà.

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 di tutte le ricerche valide disponibili¹. L'unico effetto evidenziato nel comunicare il maggior rischio di demenza ai portatori di una suscettibilità genetica (gene APOEε4, che interessava ~20% degli esaminati) era la maggior assunzione di farmaci ritenuti *preventivi*, ma 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 *rinviare* la rimozione di fattori di rischio gratificanti o che gli costa abbandonare: es. fumo, abuso di alcol, sedentarietà, cibi non salutari.

3) Test predittivi spesso non modificano la gestione nell'interesse del paziente

Il grande medico Archibald **Cochrane** ha condensato in questa celebre frase un principio generale di saggezza ed etica medica:

prima di fare un esame decidete cosa farete se:

a) è positivo, oppure **b)** è negativo.

Se la risposta è la stessa (cioè: se la gestione del vostro problema comunque non cambierà), non fate l'esame!



Gli esami (genetici, strumentali, di immagine) *predittivi*, per la *diagnosi precoce*, ma spesso anche quelli per *affinare* la diagnosi di una demenza (per la quale sono sufficienti le sole competenze cliniche del medico!), si prestano all'applicazione del principio di Cochrane, 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 esami).

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

3¹. non servono a frenare un declino cognitivo lieve.

Una revisione dell'Istituto Superiore di Sanità di 8 ricerche disponibili (7 sponsorizzate da case farmaceutiche) mostra che i farmaci **inibitori delle colinesterasi** donepezil, rivastigmina e galantamina in pazienti con lieve declino cognitivo non hanno ridotto la progressione a demenza a distanza di 2 e 3 anni¹. Le interruzioni di queste terapie per **effetti avversi** sono state maggiori rispetto ai gruppi che assumevano placebo. Conclusione degli autori: tali farmaci nel lieve declino cognitivo non si associano ad alcun rallentamento dell'incidenza di demenza, e presentano problemi di sicurezza non trascurabili^(c). 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 delle 59 ricerche valide disponibili¹ ha concluso: "Il trattamento con **inibitori delle colinesterasi** e **memantina** può risultare in miglioramenti statisticamente significativi ma **cl clinicamente marginali** nelle misure di cognizione e valutazione globale della demenza"^(d).

Un altro grave limite è che gli inibitori delle colinesterasi sembrano dare miglioramenti **effimeri**, che non persistono negli anni successivi^(d), come mostrano le pochissime ricerche con follow up superiore all'anno¹.

Tra i bollettini indipendenti di informazione sui farmaci la *Revue Prescrire* ha ribadito nel 2016 una posizione netta (condivisa dalla rivista italiana *InfoFarma*), ponendo inibitori delle colinesterasi e memantina nella lista dei **farmaci da scartare**, per l'efficacia minima e transitoria ed effetti avversi sproporzionati (vomito, disordini neuropsichiatrici e del ritmo cardiaco, sincopi e cadute...).



Oltretutto, combinando i risultati delle due ricerche valide con durata di almeno 3 anni, il più usato di tali farmaci, **donepezil**, ha dato un **aumento di mortalità significativo** rispetto al placebo (**+30%**, con 1 morto in eccesso ogni 13 pazienti trattati)¹.

Ricerche	Morti con donepezil	Morti con placebo	Aumento del rischio
AD2000	63 su 242	50 su 244	+27%
DOMINO-AD	52 su 146	40 su 149	+33%
Combinare	115 su 388	90 su 393	+30%*

* aumento statisticamente significativo.

3³. ...sono sinora fallite anche con i farmaci innovativi via via annunciati¹. Dunque non si può invocare la diagnosi precoce per dare in anticipo farmaci (anche se spesso è lì che si finisce!), oltretutto non autorizzati se non c'è demenza.

3⁴. ...né vale per la diagnosi precoce la scusa che motiverebbe a migliorare lo stile di vita. Infatti ciò non è dimostrato (e, se lo fosse, potrebbe all'opposto demotivare chi non ha indicatori di maggior rischio, con un effetto netto negativo! Inoltre programmi strutturati per migliorare lo stile di vita andrebbero attuati *comunque*, perché gli stili di vita protettivi dalla demenza coincidono in larga misura con quanto protegge in modo ben provato da altre malattie degenerative.

Ma tutto questo parlare di "effetto motivante" è solo una scusa, infatti poi quasi nessuno si impegna a illustrare in dettaglio agli assistiti i comportamenti protettivi, né li aiuta in modo organizzato ad adottarli.

Uniche conseguenze evidenti di questi test predittivi sono: agganciare i pazienti a visite/esami ripetuti e, spesso, far assumere farmaci.

3⁵. Altre scuse: sostenere che la diagnosi precoce è richiesta dagli assistiti...¹

Ciò accade perché quasi tutti gli interventi di *esperti* sui media 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.

L'argomento è debole. I tempi d'evoluzione del declino cognitivo tendono comunque a essere lunghi (a differenza di condizioni mediche di incidenza complessiva maggiore della demenza che non lasciano tempo per fare programmi familiari e sanitari, come molti 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 del sapere di essere

Ora so che rischio una demenza tra 40 anni, ma non mi sento più sereno...

11 Luglio 2016
Alzheimer, il rischio
si potrà prevedere
La genetica potrà
individuare
la predisposizione
alla malattia
già a 18 anni

a rischio o già malati per qualcosa oggi inguaribile, con effetti netti non scontati in generale, e sempre sfavorevoli se c'è stata una *sovradignosi*, cioè diagnosi di qualcosa che poi non si verificherà nel corso della vita.

4) Test predittivi e seri rischi ¹

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

E inoltre gravi danni da **sovradignosi/sovratrattamento di incidentalomi** (aneurismi, malformazioni arteriovenose o cavernose cerebrali prima non noti) che è peggio operare che ignorare ¹.

Ciò non mette in dubbio l'utilità di *diagnosi tempestive*

Se non mi serve davvero, non la faccio!



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 dall'ex ASL di Milano e delegati di Medicina Generale e Ospedali). Ma mette in dubbio la **tendenza mediatica e commerciale a sollecitare esami**:

- alimentando paure e confusione con sintomi *vaghi* e molto comuni
- parlando d'*inarrestabile aumento* delle demenze senza riscontro nei dati
- facendo credere che l'assenza di cure efficaci dipenda da *diagnosi tardive*, anziché aiutare gli assistiti a concentrarsi su varie **misure già note di buona efficacia legate allo stile di vita**, e sulla **riduzione dei danni cognitivi causati da farmaci**, questi sì sottovalutati. N.B. la prevalenza di demenza/1000 abitanti, massima in Italia tra i paesi OCSE ¹, si spiega con l'alta longevità italiana, ma vi contribuisce anche un'impropria spinta ad *anticipare* le diagnosi.
- sopravvalutando la portata, per la gestione clinica, di progressivi affinamenti affidati a diagnostica radiologica ed esami biochimici sul liquor cerebrospinale (v. principio di Cochrane). In un Servizio Sanitario che non trova abbastanza risorse per migliorare l'assistenza domiciliare a questi malati, per dare concreto aiuto per smettere di fumare o per incentivare i medici che prescrivono e monitorano l'attività fisica degli assistiti, è istruttivo conoscere i costi (da tariffario nazionale) di indagini diagnostiche, spesso richieste/ripetute senza che ci si possa

aspettare alcun valore aggiunto per l'assistito:

- TAC encefalo senza contrasto € 136
- Tomoscintigrafia SPET cerebrale € 300
- Tomoscintigrafia PET cerebrale quantitativa € 650
- Tomoscintigrafia PET cerebrale qualitativa € 800
- Puntura lombare per prelievo di liquor... € 220

Conclusione

Le demenze sono un grave problema, ma l'incidenza in Paesi Europei e negli USA è in calo. Predire *rischi personali non dà certezze*, non sembra indurre comportamenti protettivi, espone a *cascate di esami*, ai *rischi di farmaci* di efficacia e sicurezza ignote, *può rovinare la vita*, *distoglie* da azioni utili già possibili.

È meglio impegnarsi a rimuovere rischi noti e adottare/mantenere comportamenti protettivi, per la salute del cervello e globale.

Alle indicazioni già sintetizzate nella **Pillola di educazione sanitaria** (ES) 67/2011, cui si rimanda, se ne sono aggiunte altre, oggetto della prossima **Pillola ES** 121/2016. Per alcune, legate a danni cognitivi da farmaci sottovalutati, o ad abitudini alimentari/di esercizio modificabili da counselling e prescrizioni, l'alleanza con il medico curante può essere decisiva.

A. Donzelli, Area Educazione Appropriata – ATS Milano

1. Per bibliografia vedi *Pillola di BPC* 139-140/2017 (già consultabile in www.allinearesanitaesalute.org)
2. Larson EB et al. New Insights into the Dementia Epidemic. *New Engl J Med* 2013; 369:2275.
3. Satizabal CL et al. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New Engl J Med* 2016; 374:523.

(a) La **medicina predittiva** si rivolge ai sani e cerca i segni di una **predisposizione a sviluppare** una malattia. Non dà certezze ma *probabilità*, e sostiene di poter personalizzare degli interventi, definendo il profilo di rischio di ciascuno. La **diagnosi precoce** con vari esami cerca di riconoscere in anticipo alcune malattie, sostenendo di consentire interventi tempestivi, che avrebbero più probabilità di successo.

(b) La **PET** è una tecnica di medicina nucleare che fornisce mappe di processi funzionali all'interno del corpo. Richiede l'iniezione di una sostanza radioattiva e un carico di radiazioni pari a ~250 radiografie del torace (molto di più se è una TAC-PET).

Nella **puntura lombare** il chirurgo inserisce un ago tra le vertebre lombari e preleva alcuni ml di fluido cerebrospinale per analizzarne il contenuto in amiloide.

(c) **Galantamina** in due ricerche valide ha anche mostrato un **significativo aumento della mortalità** rispetto al placebo. Nonostante ciò, inibitori delle colinesterasi sono usati anche per declino cognitivo lieve, fuori da indicazioni autorizzate, o a spese delle famiglie. Costo indicativo in €/anno: donepezil 170-230, galantamina 265-600, rivastigmina 280-1250, memantina 250-1.500 €.

(d) La credibilità di tali modestissimi benefici è ancor più ridotta dai **conflitti d'interesse** in gran parte di queste ricerche. Si ricorda che i benefici dichiarati vengono esagerati in modo sistematico quando gli **esiti sono soggettivi** e quando le ricerche presentano problemi metodologici, come quando **manca la cecità** cioè il medico o anche il paziente sanno se stanno dando/ricevendo un farmaco o il placebo (**esagerazione +25%**) (Wood L et al. ... meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336:601).

