

AGGIORNAMENTI



Progetto Cronos: i risultati dello studio osservazionale

Riassunto

Background. L'immissione in commercio degli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi per il trattamento della Demenza di Alzheimer (DA) ha destato notevole interesse nell'intera comunità.

Obiettivi. Il progetto CRONOS è uno studio di coorte prospettico di sorveglianza post-marketing, realizzato su scala nazionale, per valutare la trasferibilità nella pratica clinica dei risultati ottenuti nei trial clinici condotti prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci anticolinesterasici.

Metodi. Lo studio è stato condotto su un campione rappresentativo di pazienti con DA (n. 5462) in trattamento presso Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) (n. 118) identificate nelle diverse regioni italiane secondo i criteri previsti nel protocollo.

Risultati. Circa 2 pazienti ogni 10 trattati mostrano una risposta a 3 mesi, di questi solo 1 mantiene la risposta a 9 mesi. Circa 1 paziente ogni 7 trattati va incontro ad eventi avversi che in quasi il 36% dei casi sono motivo di interruzione della terapia.

Conclusioni. La risposta alla terapia farmacologica appare di dimensione modesta; sarebbe, quindi, auspicabile implementare un approccio multidisciplinare e una piena integrazione tra offerta sanitaria e supporto sociale ai pazienti ed ai loro familiari.

Abstract

Background. Marketing of reversible inhibitors of acetylcholinesterase for the treatment of Alzheimer's Disease (AD) excited community's interest.

Objectives. CRONOS is a post-marketing surveillance cohort study carried out in order to monitor effectiveness and safety of acetylcholinesterase inhibitors in the clinical practice.

Methods. The study was carried out in a representative sample of patients with AD (n. 5462) treated by Alzheimer Evaluation Units (UVA) (n. 118), which were set up in different Italian regions according to the criteria provided for in the protocol of the study.

Results. Approximately 2 out of 10 treated patients were responders at 3 months, and only one of them was a responder at 9 months. Adverse reactions occurred in 1 out of

7 treated patients, and 36% of these patients discontinued the treatment.

Conclusions. The response to therapy is modest. There is a need for the implementation of a multi-component approach to health care delivery for all patients and their care givers.

Introduzione

Molte patologie correlate all'invecchiamento sono destinate ad assumere, nei prossimi anni, un peso crescente nella nostra società, sia in termini di carico sociale sia di spesa sanitaria. Tra queste, l'Organizzazione Mondiale della Sanità segnala le demenze e, in particolare, la Demenza di Alzheimer (DA).

Gli indicatori epidemiologici mostrano che la DA rappresenta il 54% di tutte le demenze con una prevalenza nella popolazione ultrasessantacinquenne del 4,4% e con una incidenza annuale pari a 0,7%¹. In Italia, sulla base dei pochi studi epidemiologici descrittivi effettuati a partire dal 1990, si possono stimare 492.000 casi prevalenti con DA (IC 95%: 357.000-627.000) e 65.000 (IC 95%: 43.000-87.000) casi incidenti per anno².

L'immissione in commercio degli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi per il trattamento della DA ha destato, in anni recenti, notevole interesse tra i pazienti, i loro familiari e l'intera comunità scientifica. Nel box 1 sono riportati i risultati dei principali trial condotti prima della registrazione sugli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi.

In questo contesto è stato condotto uno studio (il progetto CRONOS) di Post Marketing Surveillance (PMS) su scala nazionale per valutare la trasferibilità nella pratica clinica dei risultati ottenuti nei trial clinici condotti prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci anticolinesterasici.

Più in particolare lo studio è stato finalizzato a:

- migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione affetta dalla DA e trattata

Box 1

I PRINCIPALI TRIAL SUGLI INIBITORI DELLE COLINESTERASI

A partire dal 1996 sono stati pubblicati numerosi trial sull'efficacia degli inibitori delle colinesterasi nei pazienti con diagnosi di probabile demenza di Alzheimer, di entità lieve-moderata, definita in accordo ai criteri clinici NINCDS-ADRDA (National Institute and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Work Group).

Il donepezil, la rivastigmina e la galantamina sono stati proposti nel trattamento della demenza di Alzheimer in quanto hanno un'azione sulla sinapsi colinergica attraverso un meccanismo inibitorio dell'attività dell'acetilcolinesterasi e, nel caso della galantamina, vi è anche un'azione sul recettore nicotinico presinaptico che induce un maggior rilascio di acetilcolina e di altri neurotrasmettitori nello spazio sinaptico.

Le principali misure di efficacia adottate sono costituite dal punteggio osservato all'ADAS cognitive scale (Alzheimer's Disease Assessment Scale) e alla CIBIC-plus (Clinician's Interview Based Impression of Change). Come misure secondarie di efficacia sono state utilizzate la CDR (Clinical Dementia Rating) ed il MMSE (Mini Mental State Examination).

■ Donepezil

I risultati del principale trial sul donepezil mostrano una differenza a sei mesi statisticamente significativa di 2,49 e 2,88 punti medi all'ADAS-cog rispetto al placebo nei dosaggi a 5 e 10 mg. Per la CIBIC-plus le differenze medie significative rispetto al placebo sono di 0,36 e 0,44 punti sempre nei due dosaggi precedenti. Per quanto riguarda invece le misure secondarie di efficacia il MMSE migliora di 1,21 e 1,36 punti in media rispetto al placebo, e per la CDR di 0,59 e 0,60 punti medi⁵.

■ Rivastigmina

I risultati del principale trial sulla rivastigmina a 26 settimane mostrano un miglioramento statisticamente significativo di 2,28 punti medi all'ADAS-cog per il dosaggio di 6-12 mg rispetto al gruppo trattato con placebo mentre per il gruppo di pazienti che ha assunto un basso dosaggio di rivastigmina (1-4 mg) non vi sono differenze rispetto al gruppo trattato con placebo⁶.

Per la CIBIC-plus la differenza media rispetto al placebo è di 0,44 punti per il gruppo con dosaggio di 6-12 mg, per il basso dosaggio anche con questa misura di efficacia non emerge una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo trattato con placebo.

Per il MMSE la differenza tra i pazienti trattati con l'elevato dosaggio e quelli con placebo è di 0,88 punti, mentre per il basso dosaggio di rivastigmina il deterioramento cognitivo valutato con il punteggio del MMSE è simile a quello del gruppo placebo⁶.

■ Galantamina

I risultati del principale trial sulla galantamina mostrano una differenza statisticamente significativa di 2,9 e 3,1 punti medi dell'ADAS-cog rispetto al placebo per i dosaggi di 24 e 32 mg a sei mesi. Per quanto riguarda la CIBIC-plus un'analisi statistica sulla frequenza dei sette punteggi mostra una differenza statisticamente significativa per entrambi i dosaggi considerati⁷.

■ I dati complessivi

Nei tre trial precedenti la percentuale di pazienti persi al follow-up, dopo sei mesi di trattamento, varia dal 15 al 32%, quelli che presentano almeno un evento avverso dal 71 al 91% e, nel caso che l'evento avverso sia di entità rilevante, la percentuale di pazienti varia dal 5 al 18%⁵⁻⁷.

Nelle schede tecniche dei farmaci in studio, approvate a livello europeo dall'EMA, sono riportati i dati riassuntivi dei

trial relativi ai pazienti che hanno una risposta clinicamente efficace a 6 mesi (tabella). I responder sono stati definiti come i pazienti che hanno presentato almeno quattro punti di miglioramento alla ADAS-cog a 6 mesi senza peggioramento alla CIBIC-plus e ad una delle scale per la valutazione delle attività di vita quotidiana. Le differenze della percentuale dei responder tra i pazienti trattati rispetto al placebo, secondo quanto riportato nelle schede tecniche, sono dell'8 e 11% per il donepezil a 5 e 10 mg, del 4% per la rivastigmina a 6-12 mg e dell'8,1 e 8,7% per la galantamina a 16-24 mg.

La Food and Drug Administration (FDA) definisce come responder ad un trattamento farmacologico nella demenza pazienti che hanno avuto un cambiamento di almeno 4 punti all'ADAS-cog. Con questa definizione i responder trattati con gli inibitori delle colinesterasi negli RCT sono compresi tra il 23,5% ed il 36,4%, mentre nel gruppo trattato con placebo tra il 14,9% ed il 21,4%⁵⁻⁷.

Tabella – Pazienti con risposta clinicamente significativa (*responder*) agli inibitori delle colinesterasi (*intention-to-treat*).

	Responder	Differenza rispetto al placebo
Donepezil		
placebo	10%	
5 mg	18%	8%
10 mg	21%	11%
Rivastigmina		
placebo	6%	
6-12mg	10%	4%
Galantamina		
placebo	6,6%	
16 mg	14,7%	8,1%
24 mg	15,3%	8,7%

- con i farmaci anticolinesterasici;
- valutare l'appropriatezza dei trattamenti;
- ampliare la definizione dei profili di tollerabilità dei farmaci;
- identificare possibili variabili predittive per la ottimizzazione del profilo di efficacia dei farmaci.

Nel perseguire queste finalità il progetto CRONOS ha accompagnato la conduzione dello studio osservazionale con iniziative di informazione (un sito Web, la pubblicazione di newsletter*, l'attivazione di un telefono verde) rivolte agli operatori sanitari, ai pazienti e ai loro familiari per garantire la massima accessibilità ai trattamenti.

Popolazione e metodi

Lo studio osservazionale prospettico è stato condotto su un campione rappresentativo di pazienti con DA in trattamento presso le Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) istituite in tutte le regioni italiane secondo i criteri previsti nel protocollo dello studio³.

I pazienti in studio sono stati selezionati attraverso un campionamento, stratificato per regione, delle 503 UVA identificate a livello nazionale.

Il campione ritenuto sufficiente per gli obiettivi dello studio osservazionale era quello derivante dalla selezione casuale di circa 1/5 delle UVA complessivamente operanti sul territorio. Il campione che ne è risultato è stato di 118 UVA. Le UVA così campionate sono state confrontate con quelle non campionate sulla base delle caratteristiche rilevate tramite una specifica indagine conoscitiva sulle UVA; da questo confronto non è emersa nessuna particolare caratteristica la cui distribuzione fosse significativamente diversa tra i due gruppi di UVA.

Alle UVA identificate è stato richiesto di fornire tutte le schede registrate relativamente a tutti i pazienti visitati dai centri nel periodo settembre 2000-dicembre 2001. Per tutti i pazienti così identificati sono state raccolte tutte le informazioni di follow-up rese disponibili fino a

febbraio 2003. Le schede inviate dai centri (oltre 28.000, in media 4 schede per paziente) sono state registrate in un unico database presso l'Istituto Superiore di Sanità.

La coorte che ne è risultata è costituita da 7395 pazienti. Di questi, 1933 sono stati esclusi dall'analisi perché erano già in trattamento con gli inibitori delle colinesterasi prima dell'inizio del progetto CRONOS. L'analisi è stata quindi condotta su 5462 pazienti.

Per quanto riguarda l'analisi sull'efficacia degli inibitori delle colinesterasi è stata adottata una definizione di responder simile a quella proposta dalla FDA. Sono stati, infatti, considerati responder i pazienti che a 9 mesi di trattamento avevano una differenza di Mini Mental State Examination (MMSE) rispetto al baseline di 2 punti (due punti di MMSE equivalgono a circa 5 punti dell'ADAS-cog)⁴ (box 2). Per quanto riguarda, invece, l'analisi sulla tollerabilità è stata considerata l'insorgenza del primo evento avverso segnalato nel periodo di studio di 9 mesi. Analisi di regressione logistica hanno consentito di individuare le variabili cliniche predittive dell'efficacia a nove mesi e dell'insorgenza di almeno un evento avverso.

Risultati

La popolazione trattata nell'ambito del CRONOS (tabella I) è costituita in maggiore misura da pazienti di sesso femminile rispetto alle popolazioni studiate nei trial preregistrativi⁵⁻⁷ (F/M= 2,2 vs 1,4-1,7; $p < 0,001$). I pazienti presentano una età media avanzata (la media della distribuzione per età è 79 anni).

Il 17% dei pazienti presenta una patologia concomitante e circa l'8% dei pazienti risulta essere in trattamento anche con altri farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale, SNC (più frequentemente antidepressivi).

La popolazione studiata nelle sperimentazioni cliniche effettuate sugli anticolinesterasici appare, quindi, non rappresentativa di quella trattata in Italia riproponendo, anche nel caso di questi farmaci, la questione più generale della trasferibilità dei risultati dei trial nella pratica clinica⁵⁻⁷ (nella tabella II sono sintetizzate le caratteristiche delle popolazioni studiate nei trial).

Circa il 64% dei pazienti è stato trattato con donepezil; il 32% ha ricevuto rivastigmina ed il 4% galantamina. La galantamina, utilizzata da

*Le newsletter possono essere consultate sul sito:
www.ministerosalute.it/medicinali/informazioneFarmaci/cronos.jsp

Box2

GLI STRUMENTI DI VALUTAZIONE UTILIZZATI NEI PRINCIPALI TRIAL SULLA DA

■ L'ADAS-cog è uno strumento neuropsicologico utilizzato soprattutto nella versione a 11 item e consente di valutare i seguenti aspetti cognitivi: rievocazione di parole, denominazione di oggetti e dita, esecuzioni di ordini, prassia costruttiva, prassia ideativa, orientamento, riconoscimento dei vocaboli, ricordo istruzioni test, linguaggio parlato, comprensione del linguaggio parlato, difficoltà nel reperimento dei vocaboli nel linguaggio spontaneo.

■ Il punteggio dell'ADAS-cog a 11 item è compreso tra 0 e 70, un punteggio elevato corrisponde ad una maggiore compromissione cognitiva.

■ La CIBIC-plus (Clinician's Interview Based Impression of Change) è una scala di valutazione clinica che comprende sinteticamente le seguenti quattro aree: condizioni generali, aspetto cognitivo, aspetto comportamentale ed attività di vita quotidiana. Il punteggio è compreso tra 1 e 7, dove 1 indica un miglioramento marcato, 2 un modesto miglioramento, 3 un lieve miglioramento, 4 nessun cambiamento, 5 un lieve peggioramento, 6 un moderato peggioramento e 7 un peggioramento marcato.

■ Il punteggio della CDR (Clinical Dementia Rating) è calcolato come somma dei 5 livelli di gravità (normale, demenza

dubbia, lieve, moderata e grave) per i 6 domini indagati (memoria, orientamento, soluzione di problemi, attività sociale, casa e hobby, cura personale); maggiore è il punteggio, più grave è lo stato di malattia (range 0-18).

■ Il MMSE (Mini Mental State Examination) è costituito da 11 item che esaminano diverse aree cognitive quali l'orientamento temporale e spaziale, la memoria immediata, l'attenzione ed il calcolo, il richiamo differito, il linguaggio, e la prassia costruttiva. Il punteggio è compreso tra 0 e 30, quello più elevato indica funzioni cognitive integre. Il punteggio ≥ 24 viene considerato normale.

Tabella I – Caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio di coorte.

Numero di pazienti	5.462
Età media, anni (DS)	76 (7)
F/M	2,2
MMSE* medio (DS)	18,2 (3,9)
ADL° medio (DS)	4,8 (1,4)
IADL^ medio (DS)	4,0 (2,2)
Pazienti con patologie concomitanti (%)	17,0
Ipertensione	11,8
Diabete	3,4
Disturbi del ritmo cardiaco	3,1
BPCO	1,8
Disturbi del SNC	1,0
Ulcera gastroduodenale	0,6
Asma	0,5
Insufficienza renale	0,5
Insufficienza epatica	0,1
Uso di altri farmaci attivi sul SNC (% di pazienti)	7,9
Antidepressivi	4,2
Antipsicotici	2,0
Anticonvulsivanti	0,2
Anticolinergici	0,2
Altri farmaci	3,2
Trattamento (% di pazienti)	
Donepezil	63,6
5mg	88,2
10mg	11,8
Rivastigmina	32,0
<6mg	95,5
>6mg	4,5
Galantamina	4,3
<16mg	99,6
>16mg	0,4

*MMSE = Mini mental state evaluation; °ADL = Activities of daily living;

^IADL = Instrumental activities of daily living.

una minima parte dei pazienti, è stata prescritta prevalentemente ai pazienti più compromessi. Il 10% dei pazienti trattati con rivastigmina e l'8% dei trattati con galantamina hanno ricevuto, per tutto il periodo, dosaggi inferiori alla dose minima efficace. Il 13% dei pazienti ha ricevuto alla prima prescrizione un dosaggio più alto della dose consigliata sulle schede tecniche.

Risulta alta la proporzione di abbandono della terapia: 1 paziente ogni 7 trattati interrompe la terapia entro 3 mesi. Tra le principali cause che conducono alla interruzione di terapia vi sono l'insorgenza di eventi avversi, il raggiungimento di un punteggio di MMSE inferiore a 10, una valutazione clinica di inefficacia.

La risposta alla terapia appare di dimensione modesta: in media 2 pazienti ogni 10 trattati mostrano una risposta a 3 mesi ($\Delta\text{MMSE} \geq 2$), di questi solo 1 mantiene la risposta a 9 mesi. Questi risultati sono, peraltro, in accordo con quanto riportato in alcuni recenti studi^{8,9}.

Sulla base dei risultati ottenuti con le analisi di regressione logistica, uno dei principali predittori di risposta a 9 mesi è la risposta a 3 mesi. Altri fattori predittivi di risposta sono legati alle migliori condizioni generali del paziente, espresse come una minore presenza di patologie concomitanti, ed un minor ricorso ad altri farmaci attivi sul SNC. Non si evidenzia una relazione tra livello iniziale di gravità (espressa secondo il MMSE) e probabilità di risposta.

Circa 1 paziente ogni 7 trattati va incontro ad

Tabella II – Popolazioni studiate nei trial.

	Rogers '98 ⁵ donepezil	Rosler '99 ⁶ rivastigmina	Wilcock '00 ⁷ galantamina
N. pazienti studiati	473	725	653
F/M	1,7	1,4	1,7
Età media	73	72	72
MMSE iniziale medio	19	20	19
Patologie escluse	Diabete tipo I, endocrine, BPCO, asma, cardiovascolari gravi, epatiche, gastriche	Grave BPCO e patologie cardiache, neoplasie	Psichiatriche, renali, polmonari, metaboliche, urinarie clinicamente importanti
Pazienti con patologie concomitanti	Non disponibile	80% "prior or current"	Non disponibile
Farmaci esclusi	Anticolinergici, AED, antidepressivi, antipsicotici	Anticolinergici, integratori dell'acetilcolina, insulina, psicotropi	Ipnocici, anticolinergici

eventi avversi che in quasi il 36% dei casi sono motivo di interruzione della terapia. La metà degli eventi avversi insorge entro i primi 3 mesi di terapia. Oltre ai disturbi gastrointestinali, risultano essere abbastanza frequenti i disturbi cardiovascolari che nel 45% dei casi conducono alla interruzione della terapia.

Gli eventi avversi rari, di solito non rilevabili nelle popolazioni studiate nei trial, possono essere così schematizzati: su 1000 pazienti in trattamento sono stati osservati 3 episodi di allucinazioni, 2 episodi pre-sincopali, 2 blocchi atrio-ventricolari, 1 ictus, 1 crisi epilettica e 1 episodio di incontinenza urinaria. Su 10.000 pazienti in trattamento sono stati osservati circa 5 eventi infartuali del miocardio e 2 episodi di sincope.

Conclusioni

La conduzione dello studio osservazionale CRONOS, nel documentare il modesto valore terapeutico dei farmaci inibitori delle colinesterasi nel trattamento della DA, ha costituito anche l'occasione per una riflessione su alcuni temi centrali nella diagnosi e trattamento della demenza in Italia quali:

- la questione metodologica relativa all'uso dei test neuropsicologici e delle scale cliniche nella diagnosi e nel monitoraggio della progressione della malattia;
- gli aspetti assistenziali dei malati e dei loro familiari;
- i diversi approcci terapeutici e riabilitativi;
- la necessaria evoluzione delle 500 UVA, atti-

vate con il progetto CRONOS, in una rete efficace ed efficiente;

- una definizione più esplicita del ruolo del medico di medicina generale nelle cure della DA.

Storicamente, in particolare nel nostro paese, la gestione del paziente demente è sempre stata affrontata in due momenti distinti: quello diagnostico e quello assistenziale e/o riabilitativo. Il momento diagnostico, fondamentale, è quasi sempre di pertinenza dei reparti di neurologia o di geriatria ma anche dei reparti di psichiatria e di medicina generale. Il momento assistenziale-riabilitativo, invece, grava quasi sempre sulle famiglie e, in maniera ancora contenuta nel nostro paese, su istituzioni di tipo sociale quali le residenze sanitarie assistenziali.


Va, inoltre, tenuto presente che la condizione clinica del paziente demente è caratterizzata dal fenomeno della pluripatologia, che comporta vari gradi di disabilità solo parzialmente spiegati dalle deficienze cognitive ed è quindi necessario un approccio multidisciplinare ed una continuità nella gestione di tale approccio.

La costituzione di circa 500 UVA nel contesto del progetto CRONOS si è calata in una realtà molto articolata. Prima del progetto la capacità di dare una risposta alla DA in termini clinici era affidata a circa 50 centri specialistici di "eccellenza". In aggiunta, in modo molto differenziato da regione a regione, ci si è confrontati con supporti socio-sanitari per i quali non esiste un modello "forte" di organizzazione dei servizi in quanto si parla spesso di "Unità Speciali" per le demenze, di centri diurni, di assistenza domiciliare integrata, di ricoveri "di sollievo". Il più delle volte

questo tipo di servizi è presente in maniera marginale e non coordinata e spazia all'interno di due realtà che si trovano agli estremi: la casa del paziente e l'istituzionalizzazione.

Quello che occorrerebbe individuare sono le modalità per conseguire una piena integrazione tra offerta sanitaria e supporto sociale sviluppando a fondo l'idea di una "rete". Ciò potrebbe essere fatto a partire dalla esperienza delle UVA prevedendo però un naturale processo di evoluzione di queste strutture che tenga conto delle diverse realtà assistenziali già presenti, anche se in maniera difforme, tra le diverse regioni.

Paziente, medici di medicina generale e familiari potrebbero in tal modo avere a disposizione l'accesso alla rete attraverso un "nodo" che potrebbe diventare il più importante riferimento clinico e assistenziale nella gestione dei soggetti con DA per usufruire delle diverse strutture della rete integrata: specialisti, ospedale per acuti, ospedale diurno, assistenza domiciliare integrata, residenze sanitarie assistenziali, ospedalizzazione a domicilio, centro diurno, ecc.

Per quanto concerne invece gli aspetti più propriamente scientifici, messi in evidenza dal progetto CRONOS, questi riguardano, da un lato, il processo della valutazione neuropsicologica che necessita di strumenti più affidabili e verificati su campioni realmente rappresentativi della popolazione anziana destinataria degli interventi e, dall'altro, la possibilità di verificare sperimentalmente l'efficacia di interventi terapeutici e riabilitativi diversi da quelli farmacologici attualmente disponibili. 

Bibliografia

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. for the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (suppl 5): S4-S9.
2. Vanacore N, Sorrentino C, Caffari B, Ravaioli F, Maggini M, Raschetti R. Epidemiologia della demenza di Alzheimer in Italia e valutazioni sul numero di pazienti inclusi nel progetto Cronos. *Newsletter Progetto Cronos* 2002; 1: 3-6.
3. Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer. DM del 20 luglio 2000. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 204, 1 settembre 2000.
4. Doraiswamy PM, Bieber F, Kaiser L, Krishnan KR, Reuning-Scherer J, Gulanski B. Patterns and predictors of baseline cognitive performance in multicenter Alzheimer's disease trials. *Neurology* 1997; 48: 1511-7.
5. Rogers SL, Fralow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, and the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136-45.
6. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-40.
7. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E, on behalf on the Galantamine International-1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 1-7.
8. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-15.
9. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-64.

ERRATA CORRIGE - PENTAFUSIDE

In riferimento all'articolo "Monitoraggio Intensivo: primo aggiornamento" pubblicato sul Bollettino d'Informazione sui Farmaci n.2/2004 (pag. 78), si comunica che c'è stato un errore nella costruzione di una frase. Infatti il pentafuside viene presentato come a rischio di alcune reazioni avverse rispetto all'enfuvirtide. Quest'ultimo non è altro che un sinonimo dello stesso pentafuside e la frase corretta è la seguente:

Enfuvirtide: In corso di terapia con questo nuovo anti-HIV si può avere, rispetto a farmaci di confronto un maggior rischio di infezioni da pneumonia, neuropatie periferiche, insomnia, diminuzione dell'appetito e del peso corporeo, mialgia e linfadenopatia.