

# Quale terapia per il paziente con demenza?

## Therapies for dementia: questions and answers

M. RACCHI, S. GOVONI

Dipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata, Università di Pavia

**Parole chiave:** Demenza • Malattia di Alzheimer • Inibitori della colinesterasi • Memantina • Sperimentazione clinica

**Key words:** Dementia • Alzheimer's disease • Cholinesterase inhibitors • Memantine • Clinical trials

### Le demenze

Le forme di demenza sono alcune decine<sup>1</sup> tuttavia la disponibilità di terapie specifiche approvate è limitata alla demenza di Alzheimer (AD). L'importanza della corretta diagnosi del tipo di demenza ricade su questa stessa condizione ovvero sul fatto che il trattamento con farmaci studiati per l'Alzheimer in pazienti che non hanno questa forma di demenza non è accettabile sotto il profilo rischio/beneficio e costo/beneficio. La premessa di questo articolo è che si discuterà principalmente di demenza di Alzheimer e delle opzioni di trattamento ad essa dedicate.

### Le basi razionali per l'attuale terapia dell'AD

Datano ormai più di trent'anni i primi studi che portarono alla definizione delle attuali strategie terapeutiche per l'Alzheimer basate sugli inibitori dell'acetilcolinesterasi. L'articolo di Davies e Maloney, dimostrante un deficit della trasmissione colinergica nella malattia di Alzheimer, pubblicato su Lancet nel 1975<sup>2</sup>, è considerato il capostipite della ricerca farmacologica che ha portato all'ingresso in terapia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi alla fine degli anni '80. Prima dello sviluppo degli inibitori dell'ultima generazione, di cui si discuterà in seguito, l'interesse sui farmaci colinergici era stato limitato dai numerosi effetti collaterali e dalla scarsa efficacia clinica dei composti sino ad allora sviluppati. Nei primi anni '90 con l'approvazione di Tacrina da parte di molti Enti Regolatori, inizia il periodo di successo dei vari inibitori dell'acetilcolinesterasi, con l'indicazione specifica per la malattia di Alzheimer. Questa nuova opzione terapeutica ha rilanciato sia il campo di indagine sul sistema colinergico sia, in generale, il settore delle ricerche sulla malattia di Alzheimer.

Le ricerche sulle basi neurochimiche e neurobiologiche della malattia hanno dato gli spunti fondamentali, in passato, per il disegno e la realizzazione dei farmaci che sono attualmente impiegati per il trattamento della demenza di Alzheimer. Tali ricerche si sono evolute secondo una scansione temporale

(Fig. 1) che consente di prevedere l'introduzione futura di nuove terapie pur con la lentezza che è propria di questi settori della ricerca.

Nel corso degli anni sono emerse informazioni significative sul processo patogenetico della malattia. Tra queste per esempio va ricordata l'osservazione che beta amiloide e le sue forme variamente aggregate sono tossici per i neuroni e contribuiscono a rendere il tessuto nervoso più suscettibile ad ulteriori danni derivanti per esempio dalla ipo-ossigenazione, ridotto afflusso di sangue e nutrienti, l'esposizione a radicali liberi e a neurotossine. L'attività neurotossica di beta amiloide è a tutt'oggi esplorata sotto vari aspetti ed ha dato avvio allo sviluppo di farmaci anti-amiloide compresa la così detta "vaccinazione". Le esperienze con il vaccino hanno fornito risultati ambigui che non permettono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia del trattamento, senza considerare i seri effetti collaterali, tra cui l'encefalite, evidenziati nella principale sperimentazione clinica effettuata che ne hanno determinato la precoce interruzione. Da ricordare anche gli studi attualmente in corso su farmaci in grado di modificare la formazione di beta amiloide agendo contro le proteasi responsabili del processo amiloidogenico<sup>3</sup>.

Altre vie sono state seguite tra cui lo studio del coinvolgimento del glutammato nei meccanismi degenerativi. Tali osservazioni hanno portato all'approvazione da parte degli Enti Regolatori europeo ed americano, EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*) e FDA (*Food and Drug Administration*) di un antagonista reversibile, voltaggio dipendente, del recettore NMDA del glutammato come memantina (vedi in seguito).

Altri e diversi approcci sono stati studiati e tentati nel tempo. Tra questi si ricordano l'uso di antiossidanti, antinfiammatori, estrogeni, statine ed altri. Fino ad ora non esistono prove che tali diverse vie d'intervento siano in grado di sostituirsi all'attuale impiego degli inibitori dell'acetilcolinesterasi. Da un punto di vista generale si può pensare a questi interventi come mirati ad una strategia generale di prevenzione della componente vascolare di comorbidità all'interno della patologia.

Riguardo alla componente vascolare occorre fare una considerazione importante anche ai fini della discussione sull'utilizzo degli inibitori dell'acetilcolinesterasi. Le forme vascolari sono, in termini di frequenza, il 20-25% di tutte le demenze e presentano tuttora confini diagnostici incerti. Per sua stessa natura, la demenza vasco-

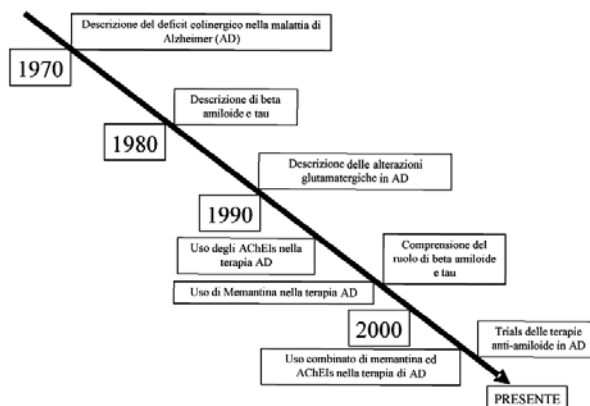
lare è caratterizzata da lesioni, su base vascolare, di numero, sede e dimensioni le più diverse ed imprevedibili. È noto dalle rilevazioni anatomopatologiche che molti casi di demenza presentano sia alterazioni vascolari sia le evidenze neuropatologiche della malattia di Alzheimer (placche senili e gomitoli neurofibrillari). Certo è che se si considerano i casi neuropatologicamente "puri"<sup>4</sup> si osserva che dal punto di vista neurochimico le alterazioni colinergiche sono prettamente a carico delle forme AD ed assenti nelle forme vascolari "pure".

## Farmaci e terapie: tra presente e futuro

### L'ATTUALE SITUAZIONE DEGLI INIBITORI DELLA ACETILCOLINESTERASI (AChEI)

Ad oggi gli inibitori della acetilcolinesterasi sono i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'AD. Sono presenti per l'uso in Italia tre molecole (donepezil, rivastigmina e galantamina) che derivano da una ricerca pluridecennale che ha consentito l'introduzione in terapia di molecole con un favorevole profilo farmacologico in termini di efficacia e on minore incidenza di effetti collaterali alle dosi consigliate: infatti esse sono in grado di evitare il manifestarsi di effetti tossici come un'eccessiva attivazione colinergica

**Fig. 1.** Nella figura è schematizzato un percorso temporale degli studi sulla malattia di Alzheimer e delle tappe che hanno portato all'introduzione delle terapie attualmente disponibili. Si noti il tempo trascorso per esempio tra le scoperte sulle basi biologiche della malattia e l'introduzione di nuovi farmaci, in particolare tra l'osservazione del difetto colinergico e l'ingresso in terapia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI).



del SNC che causa allucinazioni, alti livelli di stress ed agitazione motoria od effetti gastrici e cardiovascolari in periferia.

## L'introduzione di nuove opzioni nella terapia: memantina

L'importanza del glutammato come possibile protagonista della cascata patogenetica dell'AD, insieme a beta amiloide, è stato il soggetto dei molti studi che hanno portato infine alla introduzione sul mercato di memantina. La molecola è antagonista di un sottotipo dei recettori del glutammato (i recettori NMDA). L'approvazione da parte dell'EMA e della FDA dell'uso di memantina nella demenza ha rivitalizzato questo segmento di ricerca, anche per la possibilità, attualmente sfruttata, di associare a memantina gli inibitori dell'acetilcolinesterasi dato che i due farmaci hanno meccanismi d'azione distinti e potenzialmente sinergici senza che vi sia un potenziamento degli effetti collaterali. Memantina è stata registrata per l'uso per le forme severe di demenza e attualmente viene anche sfruttata la possibilità di associarla agli inibitori dell'acetilcolinesterasi dato che i meccanismi d'azione sono distinti e potenzialmente sinergici senza che vi sia un potenziamento degli effetti collaterali od interazioni metaboliche (come già valutato clinicamente).

### IL TRATTAMENTO CLINICO E LE CONTROVERSIE IRRISOLTE

Il trattamento specifico con inibitori dell'acetilcolinesterasi (Tab. I) deve seguire un periodo di "titolazione" del paziente durante il quale il dosaggio del farmaco viene progressivamente aumentato fino ad ottenere la risposta ottimale, valutata sulla base della saggistica neuropsicologica, dell'impressione del medico curante e del caregiver. La dose ottimale dei diversi farmaci

(donepezil, rivastigmina, galantamina) è diversa e viene raggiunta per gradi in qualche settimana. Se uno degli inibitori delle acetilcolinesterasi non è tollerato o non dà una risposta adeguata è possibile tentarne un altro. Non esistono al momento dati che indichino che l'intolleranza o la mancanza di risposta sono crociate per le varie molecole<sup>5</sup>.

Molte però sono le domande e le controversie ancora aperte. Prima di tutto una domanda sul futuro della terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi. Questa terapia è ancora attuale? Dal punto di vista del mercato la risposta è certamente sì visto che l'evoluzione delle possibili nuove terapie è ancora lenta e che la risoluzione delle diverse controversie sugli inibitori della colinesterasi sarà rilevante anche ai fini della pratica clinica nei prossimi 4/5 anni<sup>3</sup>.

Vediamo di discutere alcuni altri punti controversi. Non è ancora stabilito quanto a lungo duri l'efficacia della terapia o qual è il rapporto tra profilo farmacologico ed attività clinica. La risposta in questo caso mira ad una significativa ricaduta clinica ovvero la differenziazione delle diverse molecole in attesa di un effetto dimostrabile di modulazione del processo patogenetico. Da una parte la letteratura può dimostrare chiare differenze di meccanismo e selettività di azione ma dall'altra esiste anche l'evidenza di una sostanziale equivalenza clinica dal punto di vista del controllo della sintomatologia.

Seguendo la cascata patogenetica della malattia di Alzheimer centrata su amiloide (Fig. 2), una delle domande che ci si è posti negli ultimi anni è stata: gli AchEI possono modificare il metabolismo del precursore di proteina amiloide? Esiste una significativa letteratura, alla quale chi scrive ha contribuito<sup>6</sup>, che dimostra molteplici effetti dei diversi AchEI (terapeutici e sperimentali) nella modulazione del metabolismo di amiloide. Dati pubblicati per donepezil<sup>7</sup> e Ga-

Tab. I. Il trattamento farmacologico della malattia di Alzheimer.

Classe	Molecola	Meccanismo	Dose iniz. (mg/die)	Dose max* (mg/die)	N. somm./die
Inibitori acetilcolinesterasi	Donepezil	Inibizione dell'acetilcolinesterasi,	5	10	1
	Galantamina	aumento delle concentrazioni	8	24	2
	Rivastigmina	sinaptiche di acetilcolina	3	12	2-3
Antagonisti recettore glutammato tipo NMDA	Memantina	Antagonismo reversibile dei recettori NMDA del glutammato	5	20	2

\* La dose massima deve essere raggiunta gradualmente nel tempo

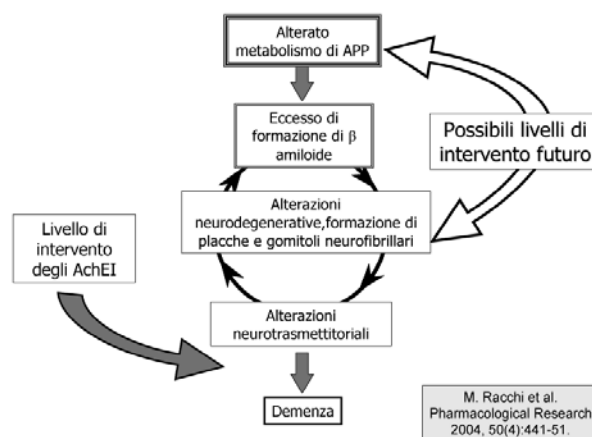
lantamina<sup>8</sup> per esempio dimostrano meccanismi molecolari dipendenti dai recettori colinergici e dall'interazione con la cascata metabolica della proteolisi del precursore di proteina amiloide. Tale letteratura è di grande importanza per gli studi farmacologici tuttavia tali osservazioni non hanno ancora trovato adeguata conferma nella pratica clinica.

Altri punti critici del trattamento dei pazienti con AchEI riguardano la tempistica dell'intervento ovvero quando cominciare e fino a quando continuare, e la possibilità di individuare i *responder* alla terapia. L'obiettivo clinico ovvio è quello di utilizzare in modo più razionale i farmaci disponibili aumentando il rapporto rischio beneficio degli stessi. Sebbene l'intervento non sia curativo nel lungo termine, l'efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nel trattamento dei sintomi cognitivi della malattia e nella "stabilizzazione" della progressione per un certo periodo è riconosciuta dalla maggior parte degli Autori, anche se non da tutti. I dati, anche quelli più critici, mostrano che una percentuale variabile, ma comunque significativa di pazienti risponde al trattamento con un miglioramento delle prestazioni cognitive ed una proporzione maggiore con una stabilizzazione delle stesse<sup>9</sup> mentre la letteratura per ora riporta risultati negativi per quel che riguarda le forme di decadimento cognitivo lieve (MCI)<sup>10</sup>. Sono state pubblicate delle *guidelines* basate sull'evidenza (sull'esperienza USA) allo scopo di ottimizzare l'intervento sui pazienti a stadi diversi di malattia. Secondo Farlow e Cummings<sup>5</sup> il primo passo verso la migliore gestione a lungo termine del paziente demente è la diagnosi precoce poiché si suggerisce che il trattamento precoce con AchEI possa stabilizzare o ridurre la fase di declino sintomatico cognitivo. Secondo gli Autori gli AchEI devono essere la prima scelta mentre la memantina può essere usata sia come monoterapia che come terapia combinata. Quando smettere la terapia? Secondo le Linee Guida citate fino alla scomparsa di significative interazioni sociali del paziente e all'irreversibile deterioramento della qualità della vita dello stesso.

Una delle chiavi di lettura più importanti è proprio la individuazione del paziente *responder*. Anche le ultime meta-analisi della letteratura sottolineano questo aspetto anche se non vi sono ancora modi per sapere a priori quali siano i pazienti che risponderanno alla terapia.

In questo contesto è interessante osservare che una maggiore attenzione a fattori di tipo farma-

**Fig. 2.** Cascata patogenetica per la malattia di Alzheimer: collocazione dell'intervento sintomatico (AchEI) e dei possibili interventi "disease modifying". Nella malattia di Alzheimer le alterazioni del metabolismo della proteina precursore di beta-amiloide (APP) porterebbero alla formazione di eccesso ed accumulo di beta-amiloide. Tale peptide, secondo l'ipotesi qui discussa, sarebbe responsabile delle alterazioni biochimiche e neurochimiche con conseguente sviluppo e manifestazione clinica dei sintomi della demenza. I farmaci oggi disponibili come gli AchEI, aumentano le concentrazioni di acetilcolina intervenendo sulla sintomatologia. Lo sviluppo di nuovi farmaci ha come obiettivo di intervenire anche ad altri livelli compresa la formazione di beta amiloide (da Perry et al, 2005<sup>4</sup>, mod.).



cocinetico/farmacogenetico potrebbe dare un importante aiuto nella razionalizzazione della terapia. Varsaldi et al.<sup>11</sup> hanno studiato l'impatto del polimorfismo del gene CYP2D6 sulle concentrazioni plasmatiche di donepezil rispetto alla risposta clinica al farmaco. Il genotipo CYP2D6 consente di dividere la popolazione in metabolizzatori normali (*extensive metabolizer* - EM) rappresentabili in etero e omozigoti, metabolizzatori ultrarapidi (UM) e metabolizzatori lenti (non rappresentati nel campione dello studio citato). L'osservazione principale è che la presenza di un genotipo UM si accompagna (come atteso) a una riduzione delle concentrazioni stazionarie di farmaco e ad una riduzione dell'efficacia clinica dello stesso. La conclusione, che tuttavia è ancora lontana dalla pratica clinica routinaria, è che l'attenzione al genotipo CYP2D6 potrebbe consentire di prevedere quali pazienti svilupperanno una risposta clinica ridotta a causa di un fattore farmacogenetico/farmacocinetico, aumentando di fatto la potenziale efficacia clinica, in questo caso, del donepezil.

## Strategie per il futuro sviluppo clinico

Le osservazioni di cui sopra ci portano verso una considerazione più estesa riguardo al futuro della sperimentazione clinica di nuove terapie per la demenza di Alzheimer.

È ampiamente prevedibile che su nuovi bersagli biologici saranno sviluppate nuove molecole. Posto che queste nuove molecole avranno come obiettivo principale una modificazione del decorso della malattia (per esempio strategie per la riduzione di amiloide a livello cerebrale) un punto essenziale sarà guidare la sperimentazione, soprattutto clinica, alla corretta interpretazione dei dati. Le basi teoriche e meccanicistiche per un intervento terapeutico sono spesso molto solide e scientificamente valide. Purtroppo molto spesso si è assistito ad un fallimento clinico pur in presenza di una inconfutabile sperimentazione pre-clinica. Dimostrare per un farmaco una attività di modificazione del corso della malattia (*"disease modifying drugs"*) è un contesto molto controverso. Il disegno di una sperimentazione clinica con l'obiettivo di dimostrare proprietà *"disease modifying"* per un farmaco pone in primo piano alcune domande importanti tra cui: quale popolazione studiare? Per quanto tempo? Con quali *endpoints* primari e secondari? Esistono marcatori surrogati di efficacia? Una *task force* europea<sup>12</sup> ha elaborato un documento nel quale viene affrontato il problema dello sviluppo di nuovi farmaci "modifica-

tori". Tra i punti chiave l'inclusione nella sperimentazione di pazienti con forme lievi-moderate di malattia di Alzheimer, anche nei primi stadi diagnostici della malattia. Lo studio deve essere opportunamente randomizzato e controllato contro placebo e deve vedere un follow-up a 18 mesi tempo al quale si deve verificare l'effettiva riduzione della progressione della malattia. Tutto deve essere seguito sulla base di *endpoints* che devono includere parametri di funzionalità cognitiva e di stato funzionale (attività quotidiane) e di sintomatologia neuropsichiatrica. Il problema dei marcatori biologici è intrinseco a tutte le sperimentazioni cliniche e non solo ai farmaci per la demenza. In questo caso diviene ancora più pressante per la paucità delle opzioni a disposizione. L'uso dei bio-marcatori è consigliato solo se essi sono consolidati e si suggerisce l'esclusione di marcatori surrogati.

In conclusione, appare evidente che la chiave attuale del trattamento del paziente demente è lo sfruttamento razionale e corretto delle opzioni terapeutiche oggi a disposizione ovvero gli inibitori della colinesterasi e memantina. È auspicabile anche il migliore sfruttamento degli strumenti farmacologici attuali si accompagni alla realizzazione, là dove è possibile, delle sinergie (anche tra terapie farmacologiche ed approcci non farmacologici), fatto salvo l'onere di provare che l'uso di interventi plurimi coordinati permetta di raggiungere risultati migliori della monoterapia.

## BIBLIOGRAFIA

- Govoni S, Bolis CL, Trabucchi M, (eds). *Dementias: biological bases and clinical approach to treatment*. Hong Kong: Springer-Verlag 1999, p. 308.
- Davies P, Maloney AJ. *Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease*. Lancet 1976;2:1403.
- Menlikova, I. *Therapies for Alzheimer's disease*. Nat Rev Drug Discovery 2007;6:341-2.
- Perry E, Ziabreva I, Perry R, Aarsland D, Ballard C. *Absence of cholinergic deficits in "pure" vascular dementia*. Neurology 2005;64:132-3.
- Farlow MR, Cummings JL. *Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease*. Am J Med 2007;120:388-97.
- Racchi M, Mazzucchelli M, Porrello E, Lanni C, Govoni S. *Acetylcholinesterase inhibitors: novel activities of old molecules*. Pharmacol Res 2004;50:441-51.
- Zimmermann M, Gardoni F, Marcello E, Colciaghi F, Borroni B, Padovani A, et al. *Acetylcholinesterase inhibitors increase ADAM10 activity by promoting its trafficking in neuroblastoma cell lines*. J Neurochem 2004;90:1489-99.
- Lenzken SC, Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Schettini G, Racchi M. *Nicotinic component of galantamine in the regulation of amyloid precursor protein processing*. Chem Biol Interact 2007;165:138-45.
- Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Martini N, Caf-fari B, Vanacore N. *A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease*. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:361-8.
- Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. *Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials*. PLoS Med 2007;4:e338.
- Varsaldi F, Miglio G, Scordo MG, Dahl ML, Villa LM, Biolcati A, et al. *Impact of the CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients*. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:721-6.
- Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G; European Task Force group. *Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus*. Lancet Neurol 2007;6:56-62.