Farmaci 'antidemenza'?

Luca Rozzini

La ricerca di un farmaco per l'Alzheimer: un esempio delle difficoltà della medicina contemporanea (biologia degli eventi di lunga durata, dimostrazione di efficacia, complessità e multiformità dei quadri clinici, probabile ricorso ad interventi plurimi).

Citicolina ("e le mitiche fiale da 1000 mg")
Omotaurina

Antiossidanti per il Cervello XXX è un integratore alimentare particolarmente indicato quando è necessario proteggere il tessuto cerebrale dagli insulti dello stress ossidativo.

XXX contiene Carnosina, estratto di Ginkgo Biloba, vitamine del gruppo B (B1, B2, B3, B6, B9, B12), Selenio e L-cisteina, coenzima Q10, vitamina E e β -carotene, vitamina C e flavonoidi. glicerofosforiletanolamina monoidrata

XXX «forte» contiene Integratore alimentare a base di vitamina C ed E INTEGRATORI ALIMENTARI –

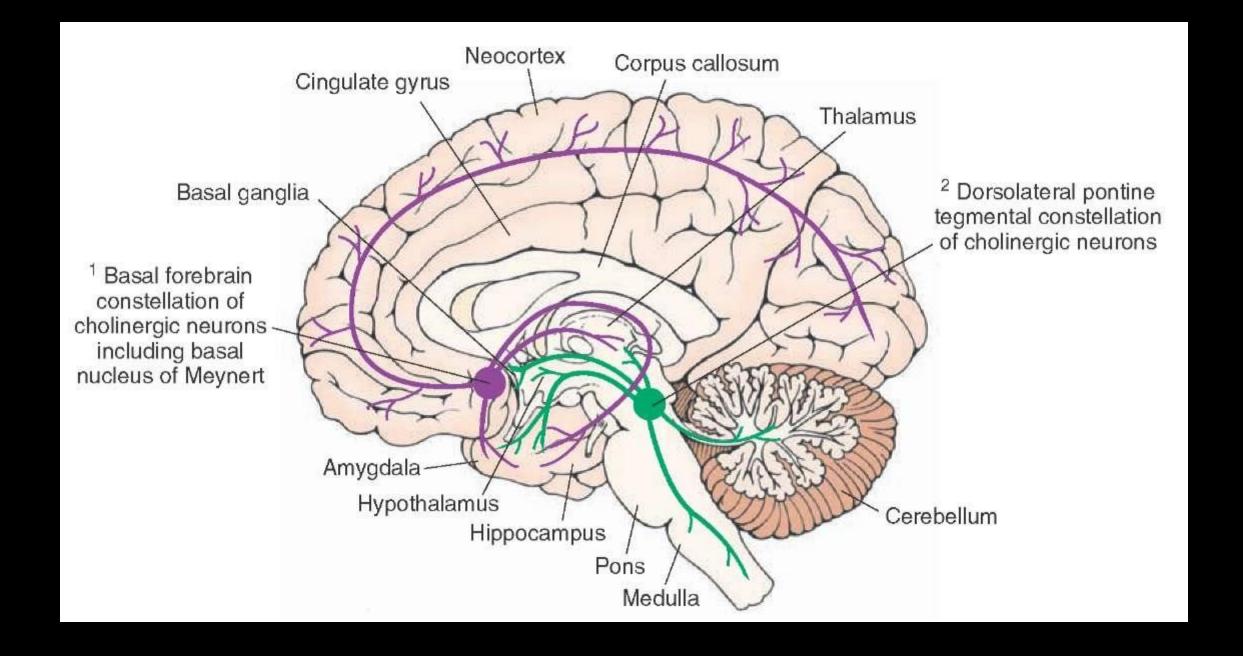
NUTRACEUTICI COSTI AMPIAMENTE SUPERIORI AL DONEPEZIL

Phenomenal improvement in the psychic, physiological, and social functioning of 189 elderly subjects who had undergone procaine (Novocaine) therapy over a period of ten years. Patients bedridden with arthritis and rheumatism were mobile again, living normal lives; hypertension and angina pectoris vanished. Severely disoriented psychiatric patients recovered; memory, concentration and perception were restored; extrapyramidal rigidity in Parkinson's disease diminished. Hair growth was stimulated, repigmentation of gray hair occurred in some cases, flaccid senile skin regained its turgor and became tight and smooth, the subjects looked ten years younger. A notable reduction in mortality rates were also reported.5

L'ipotesi colinergica è il più vecchio tentativo di spiegare gli eventi patologici fondamentali in AD.

Implica:

- 1. Perdita precoce e selettiva dei neuroni colinergici nel proencefalo
 - 2. Disturbi delle funzioni del CNS come la memoria e l'apprendimento



QUANDO È INIZIATO?

Gli anni '80

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1986, by the Massachusetts Medical Society

Volume 315

NOVEMBER 13, 1986

Number 20

ORAL TETRAHYDROAMINOACRIDINE IN LONG-TERM TREATMENT OF SENILE DEMENTIA, ALZHEIMER TYPE

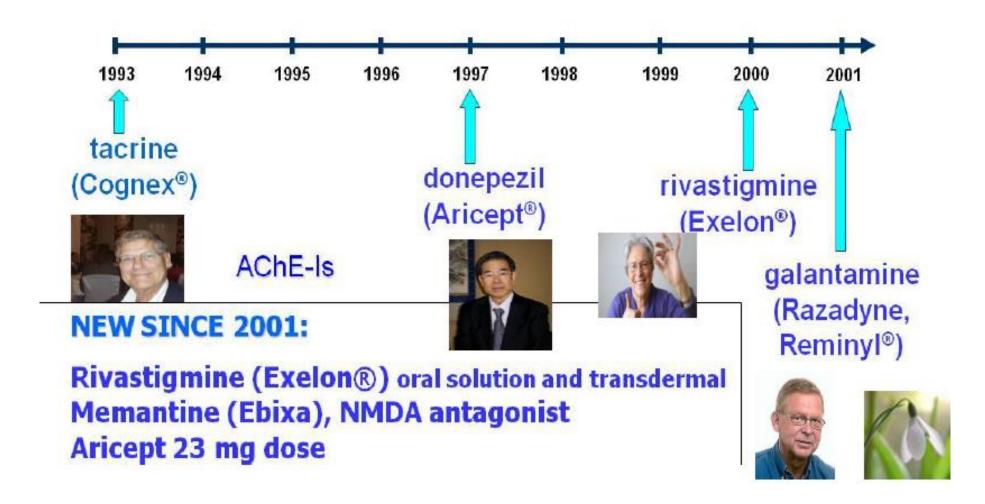
WILLIAM KOOPMANS SUMMERS, M.D., LAWRENCE VICTOR MAJOVSKI, Ph.D., GARY MARTIN MARSH, Ph.D., KENNETH TACHIKI, Ph.D., and Arthur Kling, M.D.

Abstract We treated 17 patients who had moderate to severe Alzheimer's disease with oral tetrahydroamino-acridine (THA), a centrally active anticholinesterase, in a three-phase study. In the nonblinded first phase of the study, significant improvement occurred in subjects who received the drug, as compared with their pretreatment status, on the global assessment (P = 0.001), the Orientation Test (P = 0.001), and the more sophisticated Names Learning Test (P = 0.001). During the second phase, the subjects served as their own controls in a double-blind, placebo-controlled, cross-over study in which the order of administration of the drug and placebo was randomly assigned. Among the 14 subjects completing Phase II, THA treatment produced significantly better results than

placebo on the global assessment (P = 0.003), the Orientation Test (P = 0.004), the Alzheimer's Deficit Scale (P = 0.003), and the Names Learning Test (P = 0.001). Twelve subjects have entered Phase III, which involves long-term administration of oral THA. The average duration of treatment in these subjects at present is 12.6 months; symptomatic improvements have occurred, and no serious side effects attributable to THA have been observed.

These encouraging initial results suggest that THA may be at least temporarily useful in the long-term palliative treatment of patients with Alzheimer's disease. We stress that further observations will be required before a clear assessment of the role of this agent can be made. (N Engl J Med 1986; 315:1241-5.)

AD approved treatments transiently maintain cognitive abilities Cognitive abilities worsen over time, indicating treatment does not stop the progression of AD



ChEI: significato clinico

Come agiscono gli ChEl Che azione hanno sul paziente?

Gli inibitori delle colinesterasi agiscono principalmente sul deficit dell'attenzione nell'AD pazienti

Il meccanismo principale è la stabilizzazione di:

- Capacità di prestare attenzione con conseguenti effetti positivi sulle funzioni esecutive
- Memoria recente e acquisizione di informazioni attraverso l'attivazione di sistema colinergico

(Bracco et al 2014)

Efficacia clinica di ChEI MONOTERAPIA

IN PAZIENTI MODERATI E GRAVI

Miglioramento della cognitività

Mantenimento della funzionalità quotidiane

Riduzione del rischio di declino funzionale

Riduzione dei sintomi comportamentali

DURATA DELL'EFFETTO CLINICO: 6 MO-1 ANNO;

FONTE: 7 RCT (Rountree et al 2012)

DATI NON RAGGIUNTI IN QUALUNQUE PROVA DI IMMUNIZZAZIONE!

ChEI EFFICACIA: QUANDO?

STUDI HANNO DIMOSTRATO L'EFFICACIA DI DONEPEZIL IN:

EARLY AD

(Seltzer et al.2004)

SEVERE AD

(Black et al.2007, Winblad et al.2006)

A 24-week, double-blind, placebocontrolled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease

S.L. Espess, PhD; M.E. Forlow, MD; E.E. Doody, MD, PhD; H. Mohn, PhD; L.Y. Friedhaff, MD, PhD; and the Decepted Study Ground.

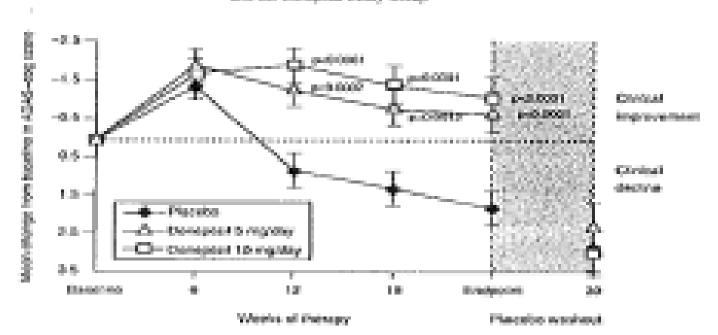


Figure 1. Mean (± SEM) change from baseline in ADAScog score for 5- and 10-mg/d-donepezil- and placebotreated patients with mild to moderate Alzheimer's disease.

Indicazioni per Trattamento con inibitori delle colinesterasi

Fasi da lievi a moderate della malattia di Alzheimer casi precoci come:

- AD Prodromico
- (CSF +, MRI +, a-beta PET +)

ı marker biologici per Malattia

di Alzheimer possono essere suddivisi in patofisiologici e topografici.

I marker biologici possono essere suddivisi in patofisiologici e topografici.

Riduzione della concentrazione di beta amiloide, aumento della proteina tau totale e della fosfo-tau nel liquido cerebrospinale si associano a percentuali molto alte di progressione da Mild Cognitive Impairment amnesico a malattia di Alzheimer e hanno mostrato ripetutamente elevata sensibilità e specificità nei modelli predittivi.

La PET con Pittsburgh compound B (PiB), florbetapir o altri radioligandi.

L' utilizzo di PiB-PET sono predittive di declino cognitivo e di sviluppo di segni clinici di malattia di Alzheimer in soggetti anziani cognitivamente normali.

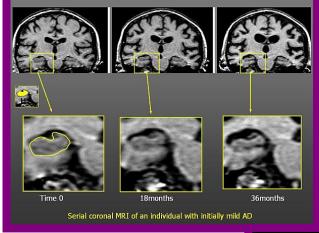
I marker biologici possono essere suddivisi in patofisiologici e topografici.

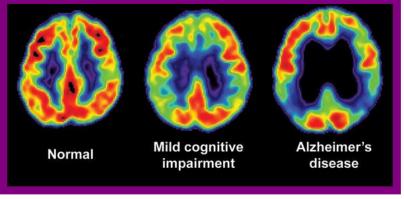
I marker topografici sono usati per valutare modificazioni cerebrali meno specifiche che correlano con la distribuzione regionale della malattia di Alzheimer e includono l' atrofia del lobo temporale mesiale e la riduzione del metabolismo del glucosio nelle regioni temporoparietali alla PET con fluorodesossiglucosio.

Questi marker sono indicatori validi perché i cambiamenti strutturali cerebrali permettono di identificare lo stadio della deposizione di grovigli neurofibrillari.

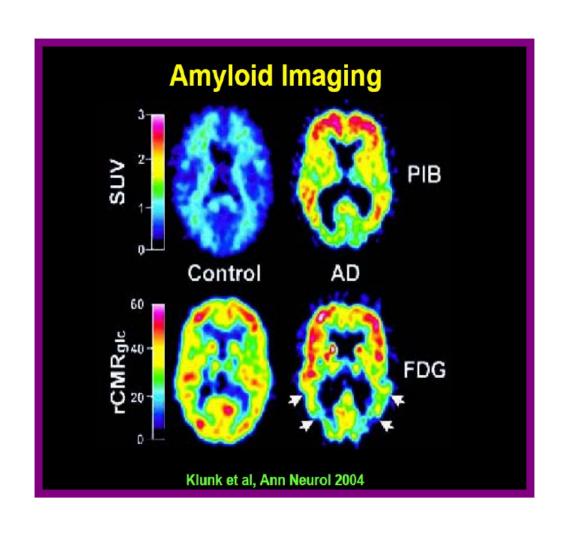
E' stato ripetutamente dimostrato che tali marker topografici MRI e PET sono predittori di sviluppo di malattia di Alzheimer in popolazioni di MCI e correlano con la gravità della malattia.





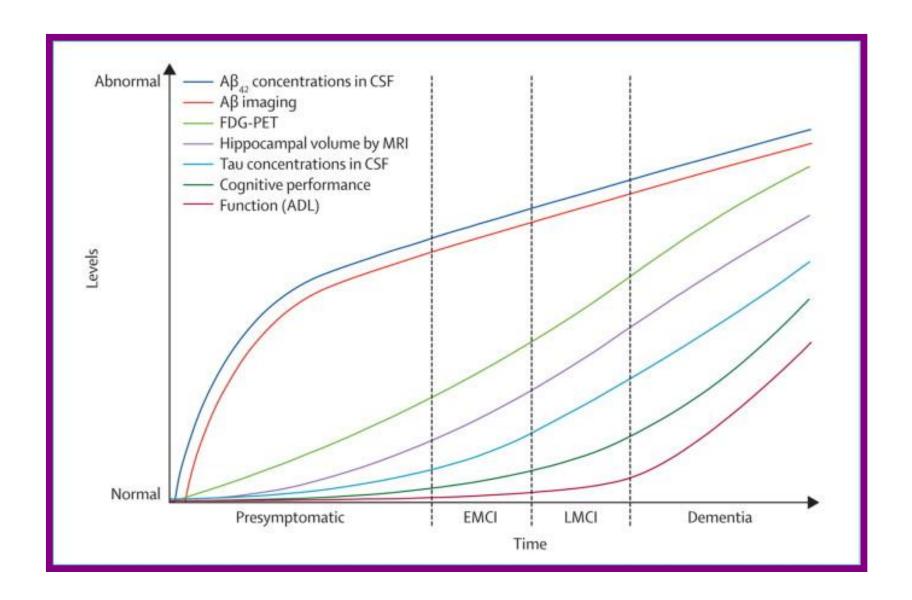


Significativa correlazione inversa tra l'uptake di ¹¹C-PIB e di ¹⁸F-FDG



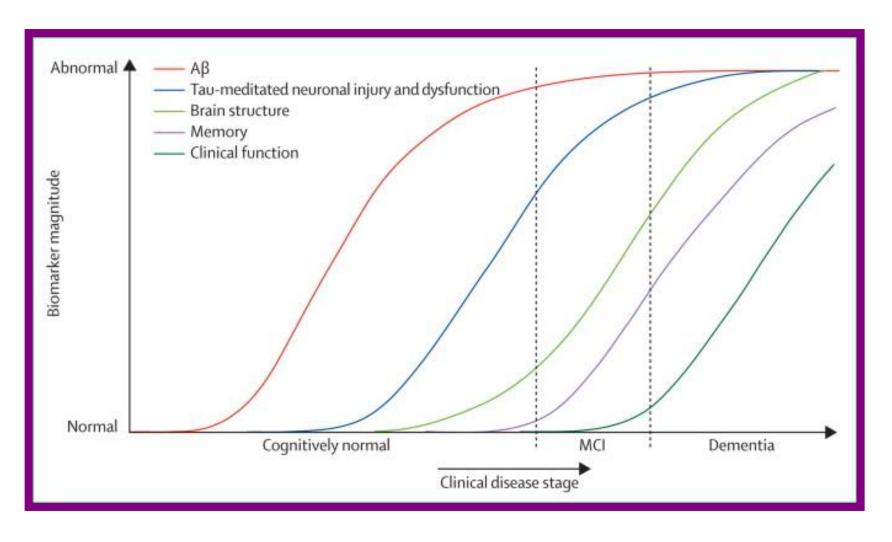
I marker biologici possono essere suddivisi in patofisiologici e topografici.

	Pathophysiological markers	Topographical markers	
Cerebrospinal fluid			
Amyloid β ₄₂	Yes	No	
Total tau, phospho-tau	Yes	No	
PET			
Amyloid tracer uptake	Yes	No	
Fluorodeoxyglucose	No	Yes	
Structural MRI			
Medial temporal atrophy	No	Yes	
AD=Alzheimer's disease.			
Table 1: Categorisation of the current, most-validated AD biomarkers			



Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade

Clifford R Jack Jr, David S Knopman, William J Jagust, Leslie M Shaw, Paul S Aisen, Michael W Weiner, Ronald C Petersen, John Q Trojanowski



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

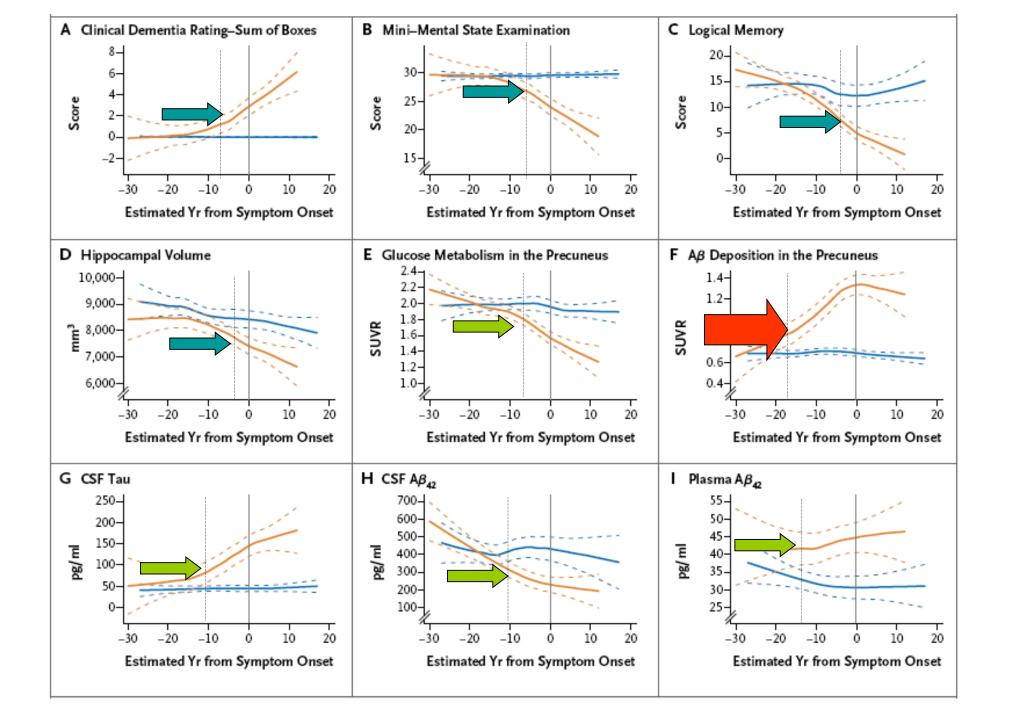
AUGUST 30, 2012

VOL. 367 NO. 9

Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease

Randall J. Bateman, M.D., Chengjie Xiong, Ph.D., Tammie L.S. Benzinger, M.D., Ph.D., Anne M. Fagan, Ph.D., Alison Goate, Ph.D., Nick C. Fox, M.D., Daniel S. Marcus, Ph.D., Nigel J. Cairns, Ph.D., Xianyun Xie, M.S., Tyler M. Blazey, B.S., David M. Holtzman, M.D., Anna Santacruz, B.S., Virginia Buckles, Ph.D., Angela Oliver, R.N., Krista Moulder, Ph.D., Paul S. Aisen, M.D., Bernardino Ghetti, M.D., William E. Klunk, M.D., Eric McDade, M.D., Ralph N. Martins, Ph.D., Colin L. Masters, M.D., Richard Mayeux, M.D., John M. Ringman, M.D., Martin N. Rossor, M.D., Peter R. Schofield, Ph.D., D.Sc., Reisa A. Sperling, M.D., Stephen Salloway, M.D., and John C. Morris, M.D., for the Dominantly Inherited Alzheimer Network

Characteristic	Carriers (N = 88)	Noncarriers (N = 40)	P Value
Age — yr	39.1±10.3	39.5±8.9	0.92
Male sex — no. (%)	36 (41)	17 (42)	0.85
Education level — yr	13.9±2.5	15.0±2.5	0.04
Cognitive status — no. (%)†			
Symptomatic	43 (49)	1 (2)	0.29
Asymptomatic	45 (51)	39 (98)	
Positive for apolipoprotein Ε ε4 allele — no. (%)	22 (25)	9 (22)	0.69



Domande:

• Gli inibitori della colinesterasi influenzano progressione della malattia?

Gli effetti sintomatici benefici persistono a lungo termine?

Prove cliniche hanno suggerito che ChEI sono efficaci per 1-2 anni e la loro somministrazione dovrebbe essere continuata fino a quando i pazienti ne beneficiano

BIRKS J. et al. COCHRANE DATABASE, 2006 NICE TECHNOLOGY APPRAISAL GUIDANCE 111, 2001

HOWARD R. et al, N. Engl J, Med, 2012

ChEI long term efficacy

COGNITIVE BENEFITS MAY CONTINUE FOR PATIENTS WHO CONTINUE TO TAKE:

DONEPEZIL: 2 - 4.9 yrs RIVASTIGMINE: 5 yrs GALANTAMINE: 3 yrs

(Courtney et al. 2004, Doody et al, 2001, Rogers et al. 2000, Farlow and Lilly, 2005, Raskin et al 2004)

Predittori di risposta agli inibitori delle colinesterasi

 GLI EFFETTI GLOBALI NON DIFFERISCONO SULLA COGNITIVITA' NEI TRE ACHEI'S

 DIFFERENZE CLINICHE SIGNIFICATIVE NEI SOTTOGRUPPI (genotipo APOE)

 PAZIENTI PIU' ANZIANI E PAZIENTI CHE ALLA BASELINE MOSTRANO MIGLIORI RISPOSTE ALLA TERAPIA

Sex and gender not to be forgotten Specific APOE- Genotype sex interaction

 Treatment outcome with ChEI depends both on APOE genotype and sex of the patient

(Farlow et al.1998)

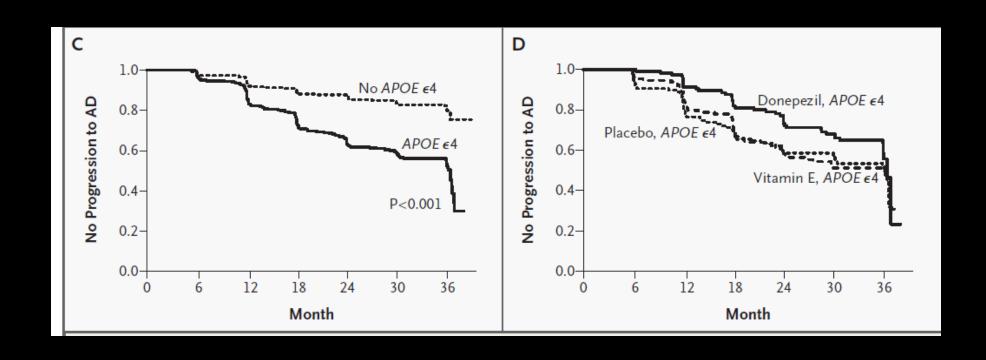
A stronger and more selective benefit of ChEI for men has been observed

(Canevelli et al. 2017)

Evidence of increased survival time following ChEI treatment in women

(Wattmo et al.2014)

ApoE genotype subgroups in a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Donepezil in MCI



Panel C – ApoE4 group with MCI progresses more rapidly Panel D – ApoE4 group with MCI responds significantly to donepezil

Sex and gender differences in the brain cholinergic system and in response to cholinesterase inhibitors therapy (Giacobini and Pepeu, 2018)

- Studi clinici e neuropatologici suggeriscono che nell'AD, il nucleo basale colinergico può essere più colpito nelle donne che negli uomini.
- Differenze di genere sono emerse dagli studi epidemiologici e clinici sull'AD pazienti e nella risposta a trattamenti farmacologici.

ChEI: THE DOSE AND THE EFFECT

L'efficacia può dipendere dal dosaggio del farmaco e dall'integrità del sistema colinergico

The benefit of ChEI treatment in AD may be dose dependent

Diversi risultati clinici suggeriscono che nonostante il progressivo deficit colinergico, l'aumento dei livelli di inibizione del ChE può aiutare a mantenere certe capacità cognitive man mano che la malattia progredisce.

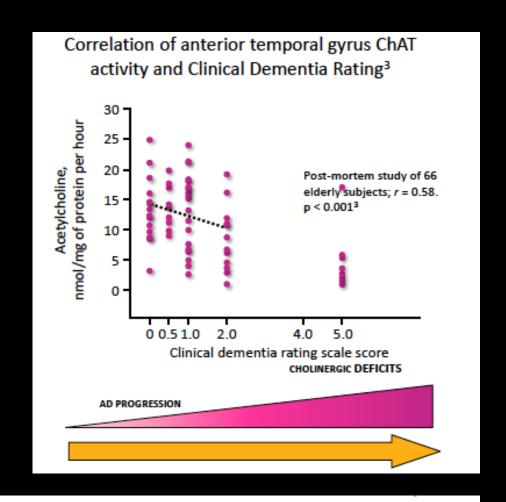
(Ferris D et al, 2013)

Il deficit colinergico aumenta con la progressione della malattia

Diversi studi suggeriscono che i pazienti con AD moderata o moderatamente grave mostrano una maggiore risposta alla terapia con ChEI

Ciò fornisce la prova che il deficit colinergico progredisce durante il decorso della malattia.

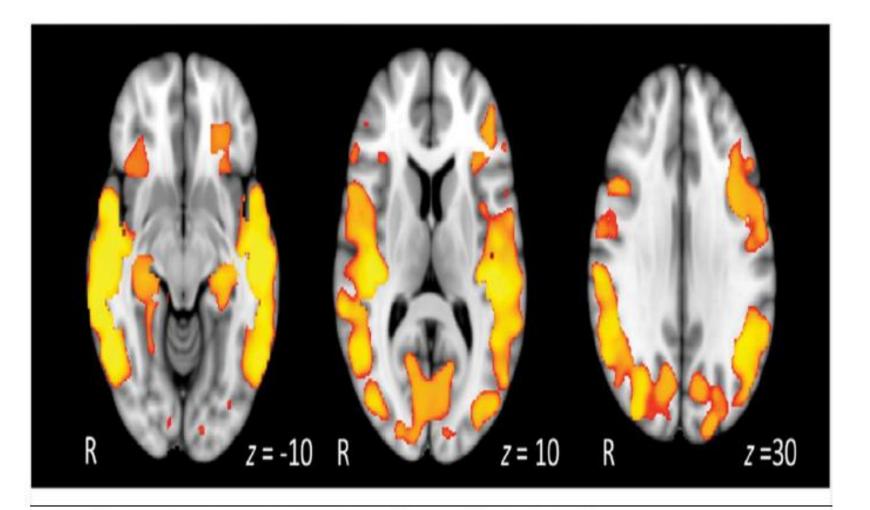
Fornisce un razionale per aumentare la dose di ChEI mentre l'AD progredisce e una dose ottimale appropriata per lo stadio della malattia



¹Foster, N et al. Dementia 1996;7:260-6

²Doraiswamy, P et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:705–12

³Davis, K et al. JAMA 1999;281:1401-6

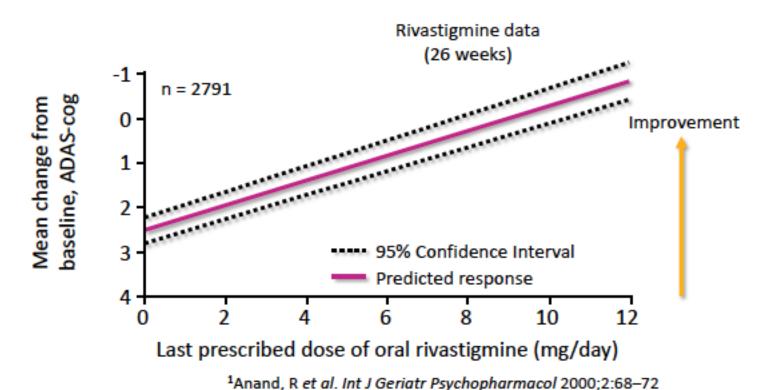


From: Effect of cholinergic treatment depends on cholinergic integrity in early Alzheimer's disease Brain. 2018;141(3):903-915. doi:10.1093/brain/awx356

Brain | © The Author(s) (2018). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Higher doses of rivastigmine provide greater clinical effects

 The response to ChEIs has been shown to be dosedependent, with higher doses associated with greater efficacy¹



Higher doses of rivastigmine provide greater clinical effects

È stato dimostrato che la risposta ai ChEl è dosedipendente, a dosi più elevate si associa una maggiore efficacia

Una dose più elevata è utile finché gli individui la tollerano

- Si riferisce a risultati cognitivi e funzionali più positivi a lungo termine (Wattmo et al.2011; Small et al.2011)
- Riduce la quantità di servizi di aiuto domiciliare (Wattmo et al.2013)
- Ritardi nell'assistenza domiciliari
 (Geldmacher et al.2003; Wattmo et al.2011)
- Influisce positivamente sulla durata della vita (Wattmo et al.2014)

The Lancet Commissions

Dementia prevention, intervention, and care



Gill Livingston, Andrew Sommerlad, Vasiliki Orgeta, Sergi G Costafreda, Jonathan Huntley, David Ames, Clive Ballard, Sube Banerjee, Alistair Burns, Jiska Cohen-Mansfield, Claudia Cooper, Nick Fox, Laura N Gitlin, Robert Howard, Helen C Kales, Eric B Larson, Karen Ritchie, Kenneth Rockwood, Elizabeth L Sampson, Quincy Samus, Lon S Schneider, Geir Selbæk, Linda Teri, Naaheed Mukadam

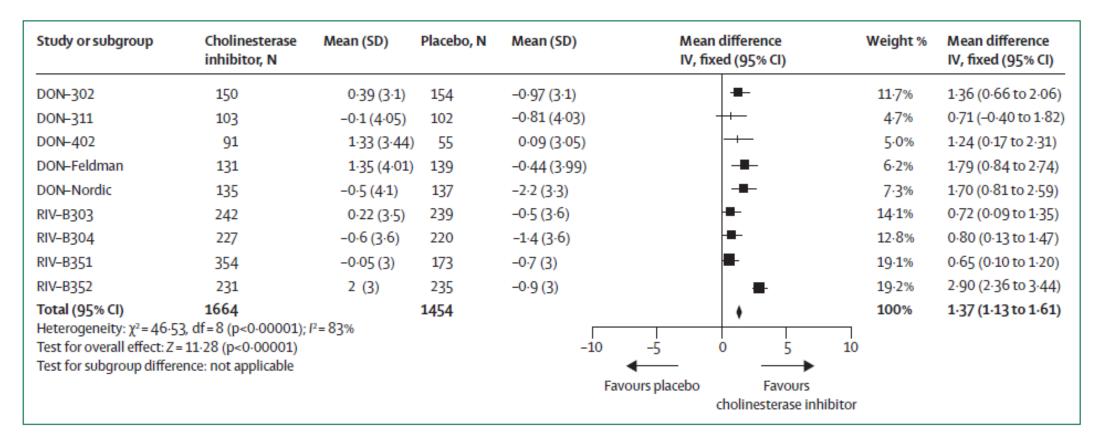


Figure 6: Effect of cholinesterase inhibitors at optimum dose on cognition

Reproduced from Birks, 315 by permission of the Cochrane Database of Systematic Reviews. Measured by Mini-Mental State Examination in Alzheimer's disease; mean change in score from baseline at 6 months or later. DON=donepezil trial. RIV=rivastigmine trial.

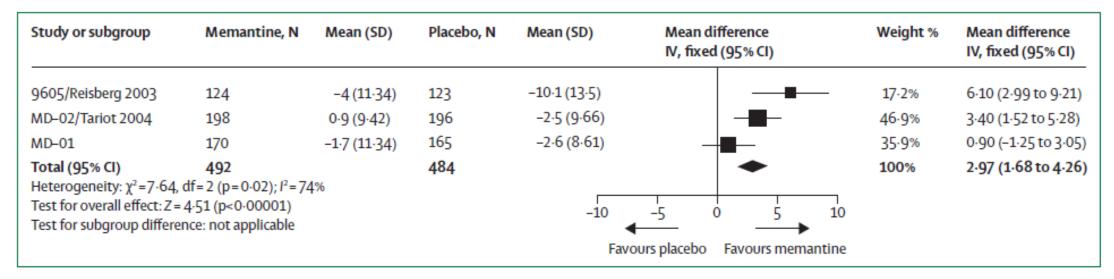


Figure 8: Effect of memantine at optimum dose on cognition

Reproduced from McShane and colleagues,³⁴⁰ by permission of the Cochrane Database of Systematic Reviews. Measured by the Severe Impairment Battery in moderate to severe Alzheimer's disease; mean change in score from baseline at 6 months or later.

AD grave: trattare o non trattare?

- Una rete colinergica relativamente intatta rimane in una certa misura anche nei pazienti con AD grave (attività conservata di AChE e ChAT e recettori colinergici muscarinici).
- Questo risultato biochimico è supportato da dati clinici che mostrano miglioramenti a tutti i livelli della funzione cognitiva (Deardoff et al.2016, Cummings et.al 2010)

Il guadagno della terapia con ChEI

- 1. Una terapia conveniente
- (Pouryamout et al., 2012)
- 2. Ogni mese aggiuntivo di trattamento con CHEI significa una riduzione dell'1% dei costi totali di assistenza per tutte le cause (Mucha et al., 2008)
- 3. Riduce il rischio e ritarda il collocamento in casa di riposo del 30% del trattamento / anno
- (Feldman et al., 2009, Wattmo et.al., 2011)
- 4. Riduce il carico del caregiver (tempo, stress, costi) (Feldman et al., 2003)

ChEI: SOTTOUTILIZZATI

- Secondo un'indagine degli Stati Uniti, meno della metà dei pazienti affetti da AD è stata prescritta per la ChEI (Manemo et al.2006)
- In un'altra indagine statunitense, l'82% dei medici di base era ambivalente o negativo riguardo al trattamento con CHEI (Franz et al.2007)

CONCLUSIONI

Massimizza l'effetto sintomatico utilizzando il dosaggio corretto nella fase corretta della malattia

Il trattamento dei casi prodromici può essere utile

Livelli più elevati di inibizione della colinesterasi sono benefici fino al punto che, aumentando la dose, gli effetti avversi superano i benefici

TRATTARE IN ANTICIPO E CONTINUARE A TRATTARE QUANTO FINO A QUANDO IL PAZIENTE SENBRA BENEFICIARNE

Dieci anni (almeno) di impegno, di grandi investimenti, di speranze, di fallimenti. Siamo alla fine della storia? L'obiettivo 2025 è raggiungibile, come ipotizzato?

La diffusione di approcci generici, non controllati, al confine con l'imbroglio.

La pressione del bisogno induce comportamenti inadeguati (talvolta anche da parte di aziende importanti).

Targets for future drugs:

- Beta-amyloid
- Beta-secretase
- > Tau protein
- Inflammation
- > Insulin resistance
- Oxidation
- \triangleright Al
- Copper

La possibilità di politrattamenti, per diversi target della stessa malattia.

I tre approcci clinici

- persone a rischio
- > persone sintomatiche, ma non dementi
- > persone affette da demenza

Mancano ancora dati sulla sequenza: alterazione biologica (genetica o ambientale), primi segni a livello preclinico, diagnosi nelle fasi iniziali, sintomi nelle fasi avanzate.

Cosa accade nei lunghi anni di storia naturale?

Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia

Kumar B. Rajan, PhD Robert S. Wilson, PhD Jennifer Weuve, MPH, ScD Lisa L. Barnes, PhD Denis A. Evans, MD

Correspondence to Dr. Rajan: kumar_rajan@rush.edu

ABSTRACT

Objective: To examine the relation of performance on brief cognitive tests to development of clinically diagnosed Alzheimer disease (AD) dementia over the following 18 years in a sample of African Americans and European Americans.

Methods: A composite cognitive test score based on tests of episodic memory, executive function, and global cognition was constructed in a prospective population-based sample of 2,125 participants (55% African American and 61% female) aged 65 years and older residing in 4 Chicago neighborhoods. Time before AD dementia diagnosis was categorized into 6 groups corresponding to data collection periods: 0.1–0.9, 1.0–3.9, 4.0–6.9, 7.0–9.9, 10.0–12.9, and 13.0–17.9 years.

Results: Of 2,125 participants without clinical AD dementia, 442 (21%) developed clinical AD dementia over 18 years of follow-up. Lower composite cognitive test scores were associated with the development of AD dementia over the duration of the study. The magnitude of association between composite cognitive test score and development of AD dementia increased from an odds ratio of 3.39 (95% confidence interval 1.72, 6.67; p < 0.001) at 13.0–17.9 years to 9.84 (95% confidence interval 7.41, 13.06; p < 0.001) at 0.1–0.9 years, per SD increment. These associations were consistently larger among European Americans than among African Americans. Performance on individual cognitive tests of episodic memory, executive function, and global cognition also significantly predicted the development of AD dementia, with associations exhibiting a similar trend over 18 years.

Conclusions: Our findings suggest that cognitive impairment may manifest in the preclinical phase of AD dementia substantially earlier than previously established. **Neurology® 2015;85:1-7**

Risk factors for dementia

The Lancet Commission presents a new life-course model showing potentially modifiable, and non-modifiable, risk factors for dementia.

