

Promotori:



Fondazione Casa di Ricovero
Santa Maria Ausiliatrice
ONLUS



ASSOCIAZIONE ALZHEIMER BERGAMO



XVI Giornata Mondiale Alzheimer

*La malattia di Alzheimer:
sviluppi scientifici, servizi e terapie non farmacologiche*

Sabato 19 settembre 2009

RSA Santa Maria Ausiliatrice - via Gleno, 49 - Bergamo

Con il patrocinio:



Grazie al contributo:



Con il sostegno del
CREDITO BERGAMASCO
PASSIONE E SENSIBILITÀ PER IL SOCIALE

Per informazioni:

Organizzazione di volontariato
Primo Ascolto Alzheimer
Tel./Fax 035 500511
Cell. 348 2259861
info@alzheimer-onlus.org
www.alzheimer-onlus.org

TERAPIA FARMACOLOGICA della M. DI ALZHEIMER

Dr. Massimo Moleri
responsabile U.O. Neurologia
CSC S. Francesco

APPROCCIO TERAPEUTICO AL PAZIENTE CON M.DI ALZHEIMER

- Terapia mirata alla cura dei sintomi cognitivi
- (Terapia mirata ai sintomi psico - comportamentali)
- *Terapia mirata a bloccare il processo patogenetico(futuro prossimo)*

IL PRESENTE

L'ipotesi colinergica

- Nel 1984 e 86 furono pubblicati due lavori in cui si dimostrava che nella AD si verifica una distruzione di neuroni prevalentemente colinergici. (Hyman B et al. Science)
- Un calo di neuroni colinergici nei topi determina una ridotta capacità di apprendimento e un deficit mnesico (van Hoesen et. Al.)

Deficit colinergico: sintomatologia clinica

- Deficit colinergico

- perdita progressiva di neuroni colinergici



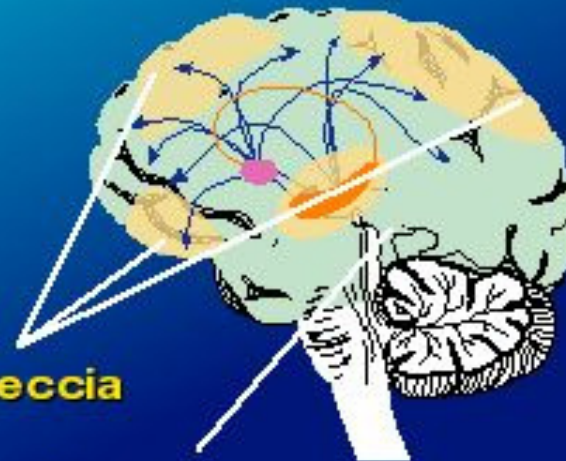
- progressiva riduzione della ACh disponibile



- deterioramento nelle ADL, comportamento e funzioni cognitive



N. basalis Meynert



Corteccia

Ippocampo

Colinesterasi (AChE, BuChE)

Livelli di ACh

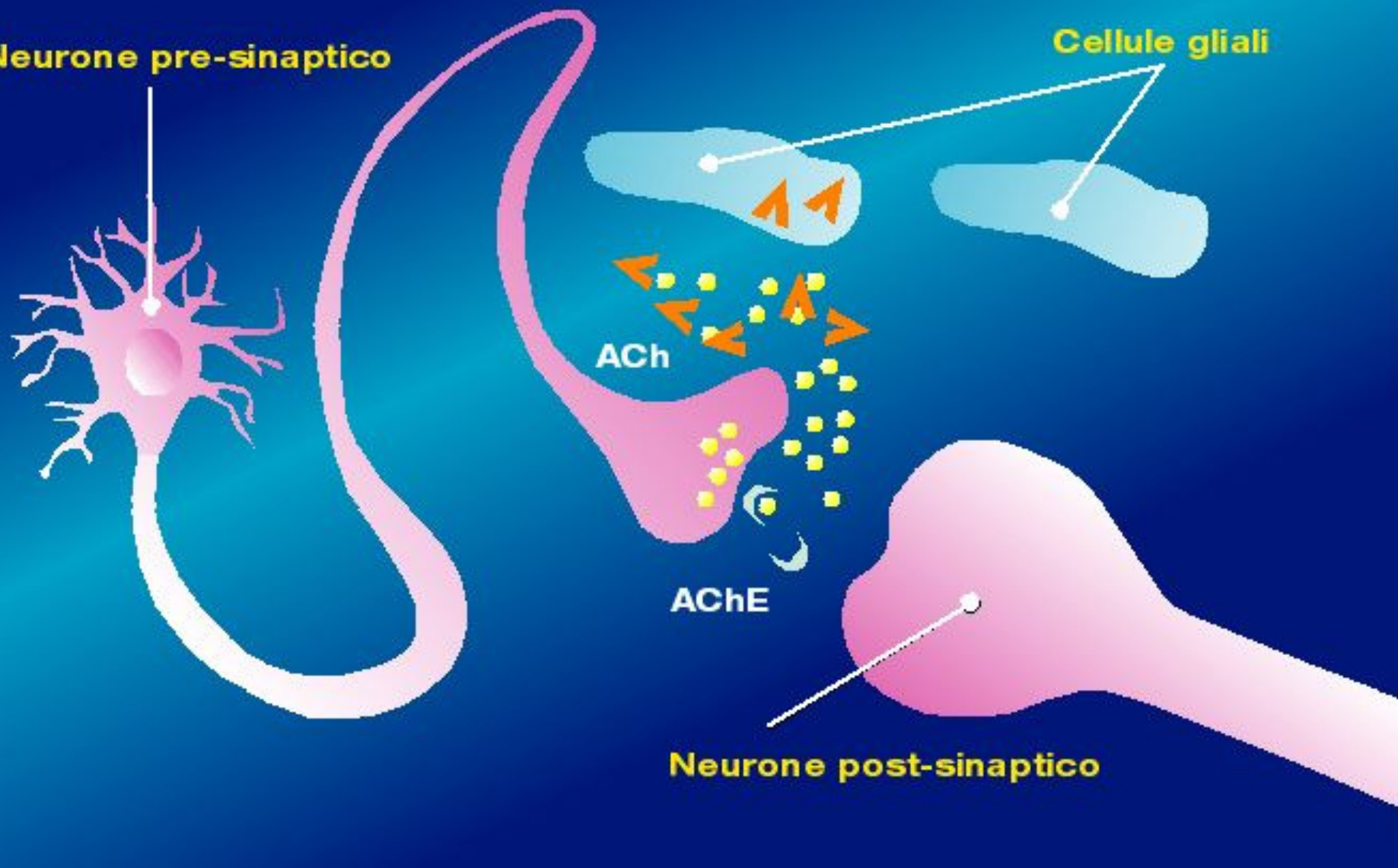
Neurone pre-sinaptico

Cellule gliali

ACh

AChE

Neurone post-sinaptico



Aree sintomatologiche chiave colpite nella AD: ABC

Activities of daily living
(Attività della vita quotidiana)



Behaviour
(Disturbi Comportamentali)

Cognition
(Funzioni cognitive)

FARMACI COLINERGICI

- Sono stati sperimentati precursori della acetilcolina; agonisti muscarinici e nicotinici e
- Inibitori della acetilcolinesterasi (AChEi):
- Tacrina
- Donepezil
- Rivastigmina
- Galantamina
- Metrifonato

FARMACI ATTUALMENTE IN USO

- I farmaci che si sono dimostrati più efficaci sono gli inibitori della acetilcolinesterasi.
- Si è puntato molto sulla selettività cerebrale di tali molecole. Attualmente sono utilizzabili in Italia:
- Donepezil Rivastigmina, Galantamina

DATI DI EFFICACIA

- Gli AchEi hanno dimostrato di ridurre il peggioramento alla ADAS cog a 4 punti anno mediamente, e una riduzione della progressione dei deficit alla CIBIC plus.
- L'indicazione è per le forme di AD lievi moderate (MMSE tra 14-24/30 o CDR <2)
- Non sono dimostrate differenze statisticamente rilevanti fra i farmaci

Effetti collaterali

Gli AchEi possono indurre un aumento di disponibilità di acetilcolina a livello sistemico determinando in qualche occasione:

Nausea vomito e diarrea

Ritenzione urinaria

Bradiparitmie

Nei trials clinici pubblicati la differenza di drop out tra farmaco e placebo è stata molto bassa

DOSAGGI TERAPEUTICI

- DONEPEZIL 5-10 mg die unica sommin.
- (cp somministrazione serale)
- RIVASTIGMINA 1,5-6 mg 2 volte al dì
- (cps mattino-sera; Cerotto 4,6-9,5 mg 1 volta al dì)
- GALANTAMINA 8-24 mg 2 volte al dì,

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

- Aritmie A-V (blocco A-V I°)
- Ulcera gastro duodenale in fase attiva
- Malattia in fase avanzata
- Broncopneumopatie ostruttive

QUANDO USARE INIBITORI DELLA COLINESTERASI

- Attualmente vi è indicazione per la malattia di Alzheimer probabile di grado lieve/moderata: MMSE 10-26
- Sono stati dimostrati efficaci anche nelle forme medio severe
- Un lavoro sulle demenze vascolari ha dimostrato l'efficacia di tali farmaci in queste forme (non è tuttavia prevista rimborsabilità per questa patologia)

Tali farmaci oltre che avere effetti sulle prestazioni cognitive, migliorano le attività della vita quotidiana ADL ed i disturbi comportamentali.

Questi farmaci non interferiscono nel processo patogenetico della malattia. La differenza sostanziale tra i pazienti trattati e non, è che i secondi raggiungono lo stesso livello di gravità in tempi molto più rapidi.

Non sono emerse differenze significative fra i 3 farmaci

MEMANTINA

Inibitore del recettore del glutammato
NMDA

Nota 85

GU n° 65, 19-3-09

Inibitori dell'acetilcolinesterasi: • donepezil • galantamina • rivastigmina • memantina	La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 (donepezil, rivastigmina, galantamina) o moderato, con MMSE tra 10 e 20 (donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina). Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE. Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato. La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia: • a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico; • a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico; • ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.
---	--

Trasmissione glutamatergica e recettori NMDA

- Il glutammato rappresenta ~70% della neurotrasmissione eccitatoria
- I recettori del glutammato includono i recettori NMDA
 - Recettori ionotropici
 - Alta permeabilità al Ca^{2+}
 - Coinvolti nei processi di apprendimento e memoria
- In condizioni normali, il rilascio presinaptico di glutammato determina l'attivazione del recettore NMDA

Trasmissione glutamatergica nella MdA

- Il rilascio ed il recupero del glutammato sono cronicamente alterati nella MdA
- L'aumento dei livelli di glutammato causa un passaggio elevato di ioni Ca all'interno della cellula nervosa
- Concentrazioni intracellulari elevate di Ca^{2+} determinano: ...eccitotossicità – danno o morte neuronale – implicata nella neurodegenerazione della MdA

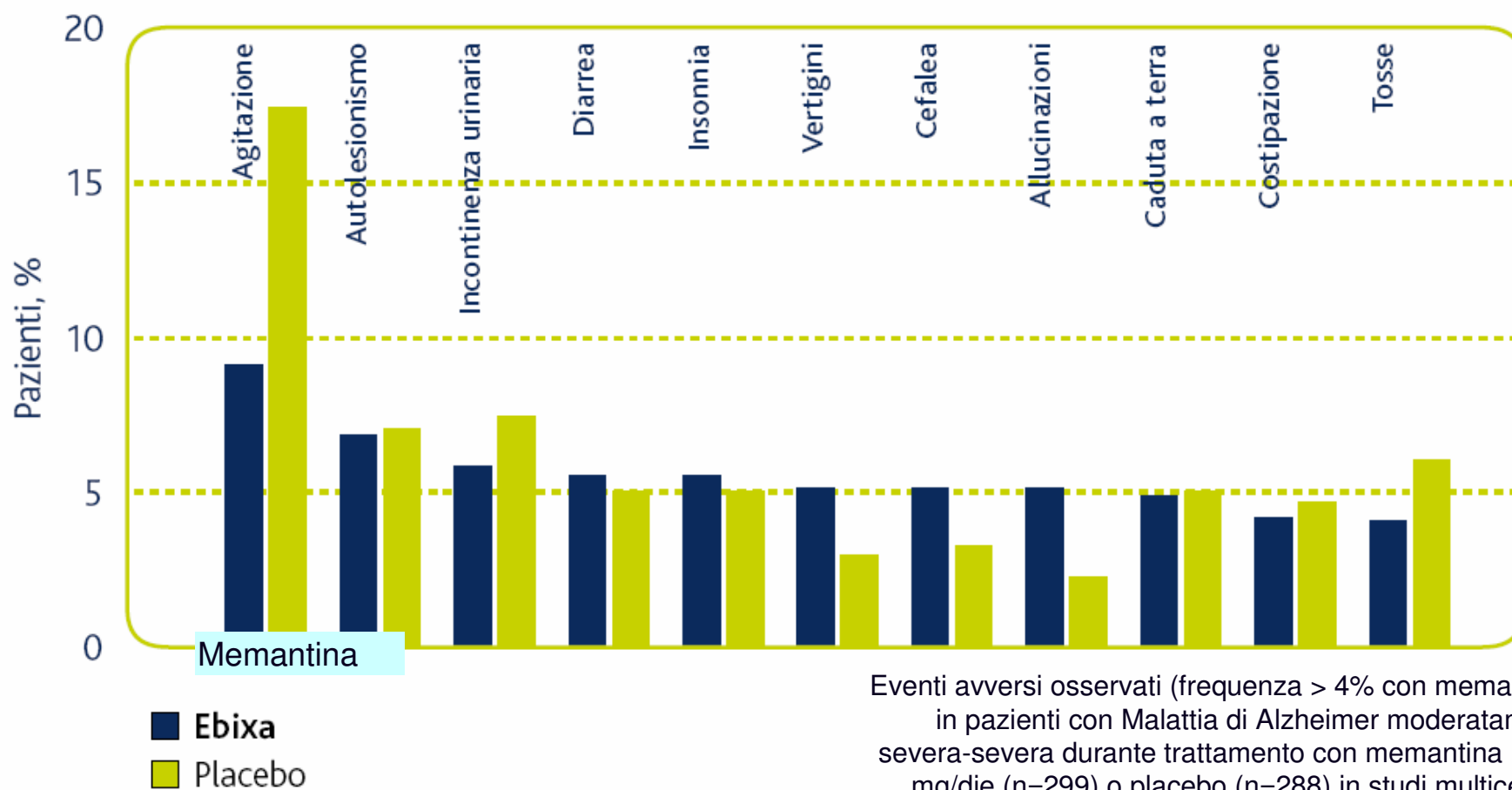
Meccanismo d'azione di memantina

- Antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità
- Selettivo per i recettori NMDA del cervello
- Previene gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono portare ad una disfunzione neuronale
- Ripristina la plasticità sinaptica

DOSAGGIO MEMANTINA

- Disponibile in compresse da 10mg o gocce (20 gocce= 10mg)
- 10 mg 2 volte al dì o 20mg in unica somministrazione

Tollerabilità



Eventi avversi osservati (frequenza > 4% con memantina) in pazienti con Malattia di Alzheimer moderatamente severa-severa durante trattamento con memantina 10-20 mg/die (n=299) o placebo (n=288) in studi multicentrici randomizzati in doppio cieco

IL FUTURO

AZIONE TERAPEUTICA VERSO IL MECCANISMO PATOGENETICO

- Treatment for Alzheimer's disease is **entering a new and exciting phase**, with several **new drugs beginning clinical trials**. Many of these new therapies are based on our best current understanding of the pathogenesis of Alzheimer's disease, and are designed to try to either slow or halt the progression of the disease. There are several different theories underlying the current efforts, and these are briefly reviewed. **Therapies directed against some aspect of beta-amyloid formation, against neurofibrillary tangle formation and against the inflammatory response** are all considered, as are the problems associated with each area. It is as yet unclear which, if any, of these approaches will be successful, but the **high level of activity in each of these three fields provides some hope that an effective treatment for Alzheimer's disease is on the horizon**.

Davies P, Koppel

- Litwin-Zucker Center for Research on Alzheimer's Disease, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY 11030, USA. Clin Neurosc. 2009;11(2):159-69