

Francesco Amenta<sup>1</sup>, Anna Carotenuto<sup>1,2</sup>, Raffaele Rea<sup>1,2</sup>, Enea Traini<sup>1</sup>,  
Angiola Maria Fasanaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Ricerche Cliniche, Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università di Camerino; <sup>2</sup> Unità Valutativa Alzheimer e Malattie Involutive Cerebrali, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale A. Cardarelli, Napoli, Italy

## Sintesi dei risultati dello studio “Effetto dell’associazione tra donepezil e il precursore colinergico colina alfoscerato (Delecit®) sui sintomi della malattia di Alzheimer con danno vascolare associato (ASCOMALVA)”

### Introduzione

Il sistema colinergico cerebrale ha un ruolo centrale nella modulazione delle funzioni cognitive e numerosi studi, sia nell'animale che nell'uomo, ne hanno dimostrato un ruolo rilevante nei processi di apprendimento e di memoria. Il coinvolgimento del sistema colinergico nella malattia di Alzheimer (AD) è dimostrato da studi preclinici e clinici e sottolineato dalla “ipotesi colinergica”<sup>1,2</sup> che, pur a distanza di anni dalla sua formulazione, rimane ampiamente condivisa. Anche nel danno cognitivo associato a malattia vascolare cerebrale il sistema colinergico ha un ruolo determinante, probabilmente mediato dal suo ruolo nella regolazione del flusso ematico cerebrale<sup>3,4</sup>.

Disfunzioni colinergiche caratterizzano la maggior parte delle condizioni che inducono deterioramento cognitivo in età adulta e farmaci ad azione colinergica sono stati tra i primi a essere utilizzati nel trattamento dell'AD. I primi farmaci colinergici a essere impiegati sono stati, seppur con risultati contrastanti, i precursori colinergici. Successivamente sono stati introdotti e sono tuttora impiegati in terapia gli inibitori delle colinesterasi (ChE-I). I benefici indotti da questi ultimi sono stati esaminati da numerosi studi, che hanno globalmente dimostrato che, nel lungo termine, i vantaggi sui sintomi cognitivi, funzionali e comportamentali sono lievi e non sempre evidenti sul piano clinico<sup>5-7</sup>. Sia l'approccio

con i precursori colinergici che con i ChE-I è finalizzato a incrementare i livelli cerebrali dell'acetilcolina, rispettivamente attraverso la messa a disposizione di una maggior quantità di precursore per la biosintesi del neurotrasmettitore o rallentandone la degradazione.

Da un punto di vista teorico, l'associazione di un precursore colinergico a un ChE-I può tradursi in una maggiore efficacia migliorando la trasmissione colinergica, tramite un duplice meccanismo: rendendo disponibile, attraverso il precursore, una maggiore quantità di substrato per la sintesi di acetilcolina e rallentandone la degradazione, attraverso il ChE-I.

In questa ottica, studi preclinici hanno dimostrato che l'associazione del precursore colinergico colina alfoscerato (alfa-gliceril-fosforilcolina) con un ChE-I facilita la neurotrasmissione colinergica<sup>8</sup>, e ha una maggiore efficacia neuroprotettiva rispetto ai singoli composti<sup>9</sup>. Nell'uomo, i precursori colinergici sono stati estesamente usati per le disfunzioni cognitive, e hanno dimostrato un ottimo profilo di tollerabilità<sup>10,11</sup>. Tuttavia non ci sono, a nostra conoscenza, studi che abbiano valutato, per periodi sufficientemente prolungati di tempo e in pazienti accuratamente selezionati, l'efficacia di questi farmaci in associazione.

Lo studio clinico ASCOMALVA (acronimo di effetto dell'associazione inibitore delle colinesterasi e colina alfoscerato sul deficit cognitivo in pazienti affetti da AD con

compromissione cerebrovascolare) si è proposto di valutare se l'associazione tra il precursore colinergico colina alfoscerato e l'inibitore delle colinesterasi donepezil possa aumentare e prolungare i benefici indotti dalla sola terapia con inibitori delle colinesterasi nei pazienti con AD e concomitante danno cerebrovascolare.

Lo studio ASCOMALVA è uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco. Esso ha incluso, 113 soggetti (67 femmine), di età compresa tra 59 e 93 anni (media 77 aa) (Tab. I).

I centri clinici coinvolti sono stati: Unità Alzheimer dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) A. Cardarelli di Napoli e la Divisione di Neurologia dell'Ospedale Poma di Mantova. L'organizzazione, la supervisione, il supporto informatico e la statistica sono stati forniti dal Centro di Ricerca Clinica dell'Università di Camerino. Tutti i dati sono stati inseriti in un *Case Report Form* (CRF) specifico, su supporto informatico, sviluppato per ASCOMALVA. Ogni ricercatore accedeva alle CRF attraverso una password personale. Per aumentare la protezione dei dati personali, per scopi di randomizzazione e per l'assegnazione dei pazienti a uno dei due trattamenti previsti (donepezil + placebo o donepezil + colina alfoscerato), ogni paziente veniva identificato con un codice numerico assegnato dal Centro di Ricerche Cliniche dell'Università di Camerino. Questa

**TABELLA I.**

Dati demografici dei pazienti che hanno partecipato allo studio ASCOMALVA.

	Donepezil	Donepezil + colina alfoscerato
Sesso (M/F)	♂ 22 (40%)/♀ 34 (60%)	♂ 24 (42%)/♀ 33 (58%)
Età	78 ± 5	76 ± 8
Scolarità	7 ± 3	8 ± 5
MMSE al baseline	20 ± 3	20 ± 3

procedura informatica è stata seguita anche per ragioni economiche, essendo ASCOMALVA uno studio di generazione spontanea. Il protocollo di studio prevedeva il trattamento di pazienti con donepezil + colina alfoscerato (gruppo di trattamento) o donepezil + placebo (gruppo di controllo) inizialmente per 24 mesi. I pazienti erano stati tutti diagnosticati affetti da AD secondo i criteri NINCDS ADRDA. Tutti erano in fase lieve moderata (15 < MMSE < 24) e avevano un danno vascolare associato.

I criteri di inclusione nello studio sono stati:

- età > 50 anni;
- *Mini-Mental State Evaluation* (MMSE)<sup>12</sup> tra 24 e 15;
- punteggio ≥ 2 al *New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes* (ARWMC)<sup>13</sup>, valutata su TC e/o risonan-

za magnetica cerebrale, con uno score visivo da due neuroradiologi esperti;

- presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio vascolare: ipertensione, diabete, obesità, cardiopatia ischemica, dislipidemia, iperomocisteinemia, fumo, precedenti eventi cerebrovascolari e storia familiare di malattie cardio-cerebrovascolari.

I criteri di esclusione sono stati:

- malattie cardiache scompensate;
- insufficienza renale cronica;
- insufficienza epatica grave;
- disfunzioni tiroidee non corrette;
- malattie evolutive in atto (neoplasie);
- condizioni che potrebbero interferire con le valutazioni della sicurezza/efficacia;
- diagnosi di depressione maggiore (secondo i criteri del DSM IV).

I pazienti eleggibili, dopo la firma del con-

senso informato, sono stati randomizzati e assegnati a uno dei gruppi di trattamento sotto indicati:

- trattamento attivo: inibitore della colinesterasi (donepezil 10 mg/die) + precursore colinergico (colina alfoscerato 1200 mg/die) per os;
- trattamento di controllo: inibitore delle colinesterasi (donepezil 10 mg/die) + placebo per os.

Durante i follow-up ogni paziente è stato sottoposto a una valutazione cognitivo-comportamentale con i seguenti test, per la valutazione globale dello stato cognitivo:

- *Mini-Mental State Examination* (MMSE);
- *Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive* (ADAS-cog).

Per la valutazione di base e strumentale della vita quotidiana:

- attività di base della vita quotidiana (BADL);
- attività strumentali della vita quotidiana (IADL).

Per valutare la gravità dei sintomi neuropsichiatrici e lo stress del caregiver:

*Neuropsychiatric Inventory* [frequenza x gravità (NPI F) e stress del caregiver (NPI D)].

L'analisi statistica dei punteggi delle diverse valutazioni è stata effettuata con analisi della varianza, per l'identificazione di possibile significatività delle differenze tra i due gruppi in studio (donepezil + colina alfoscerato vs donepezil + placebo), associata a un

**TABELLA II.**

Drop out dei pazienti dopo 2 anni di trattamento.

Terapia Causa di drop out	No.	Donepezil + placebo	No.	Donepezil + colina alfoscerato
Totale		12		17
Morte	0		1	
Mancanza di efficacia	0		2	Peggioramento della malattia
Non compliance	3	Trasferimento alla geriatria domiciliare		3
Mancanza di tollerabilità	3	1	Allucinazioni, astenia	3
				1
		2	Diarrea, vomito	1
Altre ragioni	6	5	Problemi nel raggiungere l'ospedale	8
				3
		1	Sconosciute	3

test "t" di Student, per valutare le differenze all'interno dei gruppi.

In un gruppo di pazienti appartenenti allo studio ASCOMALVA è stato effettuato anche lo studio volumetrico della sostanza bianca, grigia e del liquido cerebrospinale. I dati, provenienti da risonanza magnetica, sono stati elaborati e poi divisi in base allo schema terapeutico dei pazienti e sono state valutate le variazioni dei parametri nel tempo. I dati sono stati poi analizzati statisticamente utilizzando l'analisi della

varianza e il coefficiente di correlazione di Pearson, utilizzando un programma specifico di analisi dei dati.

Le medie dei volumi dei due gruppi di soggetti (donepezil + placebo e donepezil + colina alfoscerato) sono state confrontate mediante analisi della varianza.

## Risultati

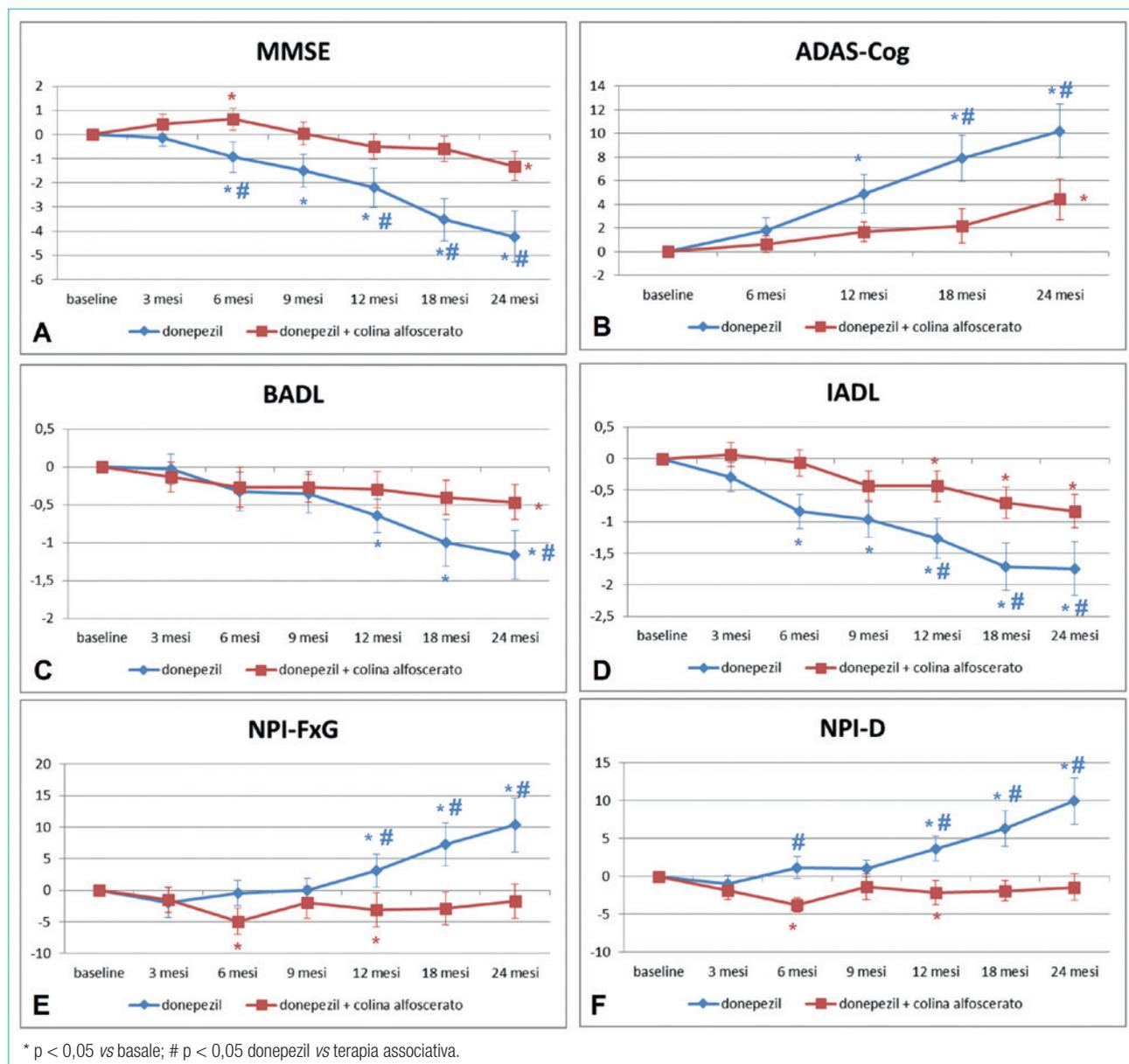
Sul totale di 113 pazienti, 12 assegnati al trattamento di controllo (11,4%) e 17 asse-

gnati al trattamento attivo (16,2%) sono usciti dallo studio. I motivi dei drop out sono sintetizzati in Tabella II. La tollerabilità del trattamento è stata simile nei due gruppi di pazienti.

I dati delle valutazioni cognitive (MMSE e ADAS-Cog) sono riassunti nelle Figure 1A e 1B. Nel gruppo di controllo (donepezil + placebo) è stato osservato un progressivo peggioramento, tempo-dipendente, dei punteggi del MMSE e dell' ADAS-Cog. Nel gruppo in trattamento attivo (donepe-

### FIGURA 1.

Valutazione cognitiva (MMSE, A; ADAS-cog, B) e funzionale (BADL, C, IADL, D) e comportamentale (NPI-FxG, E, NPI-D, F) nel corso dello studio ASCOMALVA. I dati sono la Media  $\pm$  D.S.



**TABELLA III.**

*Ansia, depressione e apatia all'inizio dello studio (baseline), a 12 e 24 mesi nei due gruppi di pazienti che hanno preso parte allo studio ASCOMALVA.*

113 soggetti								
	Baseline		12 mesi		24 mesi		Differenza tra baseline e 24 <sup>th</sup> mesi	
	Monoterapia	Associazione	Monoterapia	Associazione	Monoterapia	Associazione	Monoterapia	Associazione
Ansia	3,1 ± 4,1	3,3 ± 3,9	2,0 ± 2,4	2,1 ± 3,3	3,0 ± 3,8	1,5 ± 2,4 *	-0,1 ± 5,6	-1,8 ± 3,9 **
Depressione	4,2 ± 4,2	4,7 ± 4,4	3,7 ± 3,4	3,3 ± 3,1	6,3 ± 4,4 *	4,6 ± 4,2	2,1 ± 6,4	-0,1 ± 5,0 **
Apatia	3,2 ± 3,9	4,2 ± 4,5	4,9 ± 4,7	3,3 ± 4,3	6,8 ± 4,8 *	4,8 ± 4,9	3,6 ± 4,8	0,6 ± 6,1 **

I valori sono espressi come media ± DS.

NPI: FxS (*Neuropsychiatric Inventory* severità moltiplicata gravità), NPI stress (*Neuropsychiatric Inventory* stress del caregiver). Monoterapia (donepezil + placebo), Associazione: (donepezil + colina alfoscerato).

\* Significativamente differente p < 0,05 da t-Student test vs baseline; \*\* Significativamente differente p < 0,05 da ANOVA test vs monoterapia.

zil + colina alfoscerato) non si è osservato declino nelle prove cognitive. L'effetto dell'associazione è risultato statisticamente significativo ai test dopo 12 e 24 mesi di trattamento (Fig. 1A-B).

I punteggi delle BADL risultavano significativamente sovrapponibili tra il gruppo di controllo e il gruppo in trattamento attivo (Fig. 1C) dopo due anni di trattamento. I punteggi IADL erano superiori nei pazienti in trattamento attivo rispetto al gruppo di controllo a 12 e 24 mesi di osservazione (Fig. 1D).

I punteggi del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), compresa l'analisi di gravità (NPI-F, Fig. 1E) e le misure del caregiver distress

(NPI-D, Fig. 1F), a 12 mesi e 24 mesi di osservazione, erano significativamente più bassi nei pazienti trattati con donepezil + colina alfoscerato, rispetto a quelli in trattamento con il solo donepezil.

La valutazione dei disturbi comportamentali, realizzata attraverso lo studio di ogni singolo items del NPI, ha mostrato che, dopo due anni, i soggetti del gruppo in trattamento attivo avevano meno depressione e apatia rispetto ai soggetti del gruppo di controllo (Tabella III). Inoltre l'ansia era diminuita solo nel gruppo in trattamento attivo, rimaneva invece invariata nel gruppo di controllo (Tab. III).

Dopo 24 mesi, l'assunzione globale di anti-

depressivi e ansiolitici è diminuita, mentre quella degli antipsicotici è aumentata (Fig. 2).

Abbiamo anche confrontato i gruppi, attraverso il test del chi quadro ( $\chi^2$ ), valutando il rapporto tra l'assunzione di antidepressivi e ansiolitici nei pazienti in cui la depressione, l'apatia e l'ansia erano migliorati dopo 24 mesi (Fig. 3). Nei soggetti che mostrano un miglioramento della depressione, il 56% era nel gruppo con trattamento attivo, di questi solo il 12% dei soggetti ha impiegato antidepressivi dopo 24 mesi. Nei soggetti che mostrano un miglioramento dell'apatia, metà di essi apparteneva al gruppo con trattamento attivo, e nessuno di loro ha assunto antidepressivi dopo 24 mesi. Nei soggetti che mostrano un miglioramento dell'ansia, il 62,1% era nel gruppo con trattamento attivo, e solo il 6,9% di loro ha impiegato ansiolitici dopo 24 mesi (Fig. 3).

Tutti i dati dei test psicometrici, cognitivi, funzionali e comportamentali, sono stati successivamente stratificati secondo il MMSE basale: i pazienti sono stati suddivisi in tre classi: a) 24-21 (demenza di grado lieve); b) 20-18 (demenza di grado lieve - moderato); c) 17-15 (demenza di grado moderato). Tra i tre gruppi, i pazienti con MMSE intermedio (20-18) hanno risposto meglio al trattamento attivo rispetto ai pazienti nel gruppo di controllo (Fig. 4A-B). Analogamente le valutazioni dei test funzionali, in cui il trattamento con donepezil + colina alfoscerato è stato più efficace rispetto al gruppo di controllo nei pazien-

**FIGURA 2.**

*Assunzione da parte dell'intero campione di farmaci psicoattivi (antidepressivi, ansiolitici e antipsicotici), al momento dell'inizio dello studio (basale) e dopo 2 anni di trattamento.*

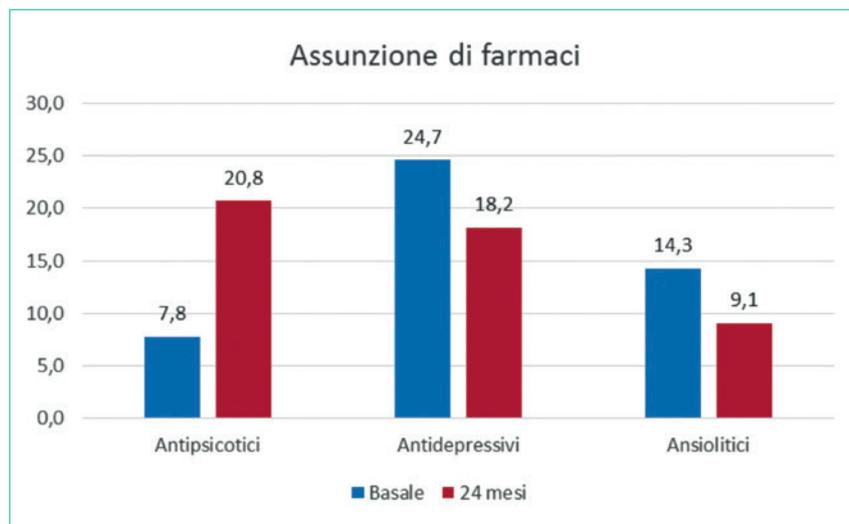
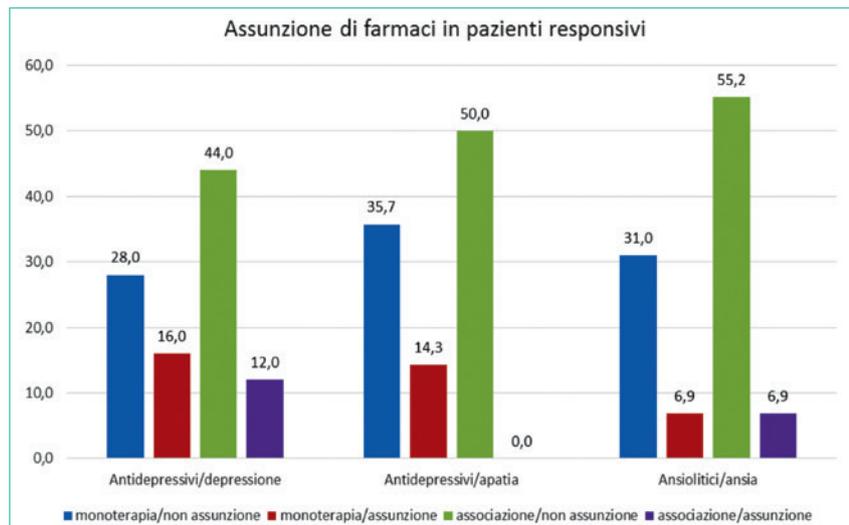


FIGURA 3.

Assunzione di antidepressivi e ansiolitici da parte dei pazienti con miglioramento della depressione, dell'ansia e dell'apatia.



ti sia con demenza lieve-moderata, che moderata (Fig. 4C-D).

L'analisi dei dati comportamentali e dello stress del caregiver ha mostrato che

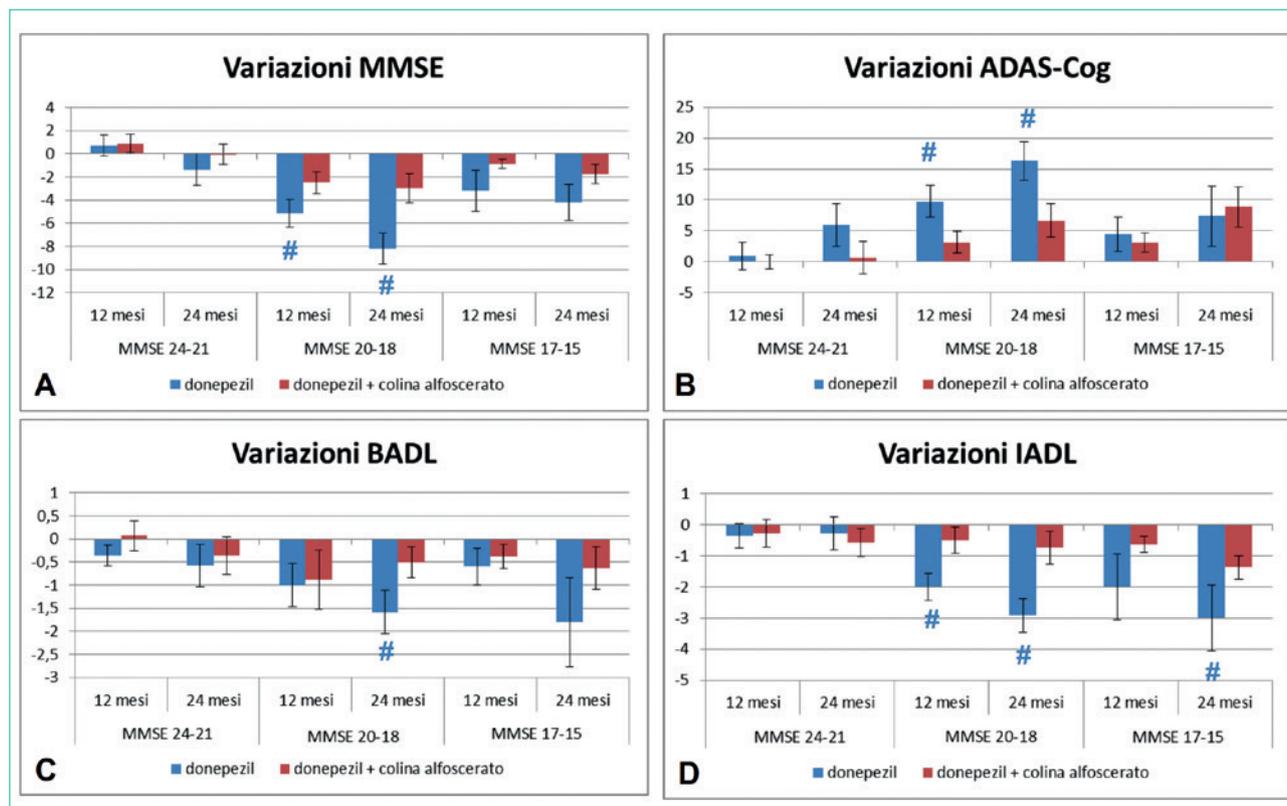
dopo due anni di trattamento nei pazienti trattati con donepezil + colina alfoscerato vi era un miglioramento significativo nel gruppo con MMSE basale 24-21 (Fig. 4E-F).

L'analisi della volumetria cerebrale è stata effettuata su un campione ridotto, ma omogeneo, di pazienti appartenenti ai due gruppi. La volumetria della sostanza grigia si riduceva significativamente rispetto al basale nei pazienti del gruppo di controllo, dopo un anno. Nei pazienti del gruppo attivo, invece, la riduzione non era significativa.

A due anni di trattamento la differenza volumetrica tra i due gruppi era statisticamente significativa (Fig. 5A). Anche per quanto riguarda la sostanza bianca si è osservata una riduzione significativa rispetto al basale nei pazienti del gruppo di controllo, mentre la riduzione non era significativa nel gruppo attivo, dopo un anno e dopo due anni. A uno e a due anni di trattamento le differenze tra

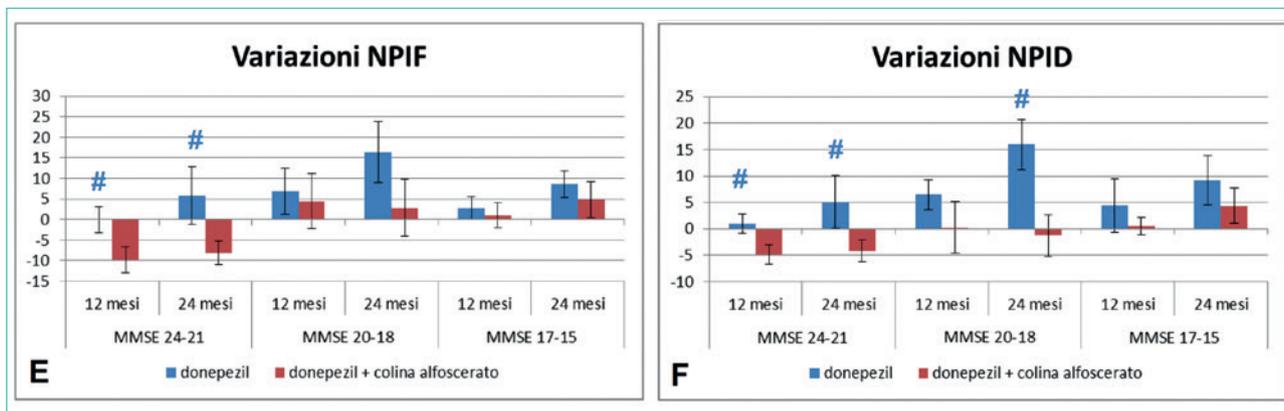
FIGURA 4A-D.

Valutazione della progressione cognitiva (MMSE, A; ADAS-cog, B), funzionale (BADL, C, IADL, D) e comportamentale (NPI-F, E, NPI-D, F) dopo stratificazione per MMSE al basale: 24 > MMSE > 21; 20 > MMSE > 18; 17 > MMSE > 15. Il pannello riepiloga la variazione del parametro nei diversi gruppi. I dati sono la Media ± D.S. # p < 0,05 donepezil vs terapia associativa.



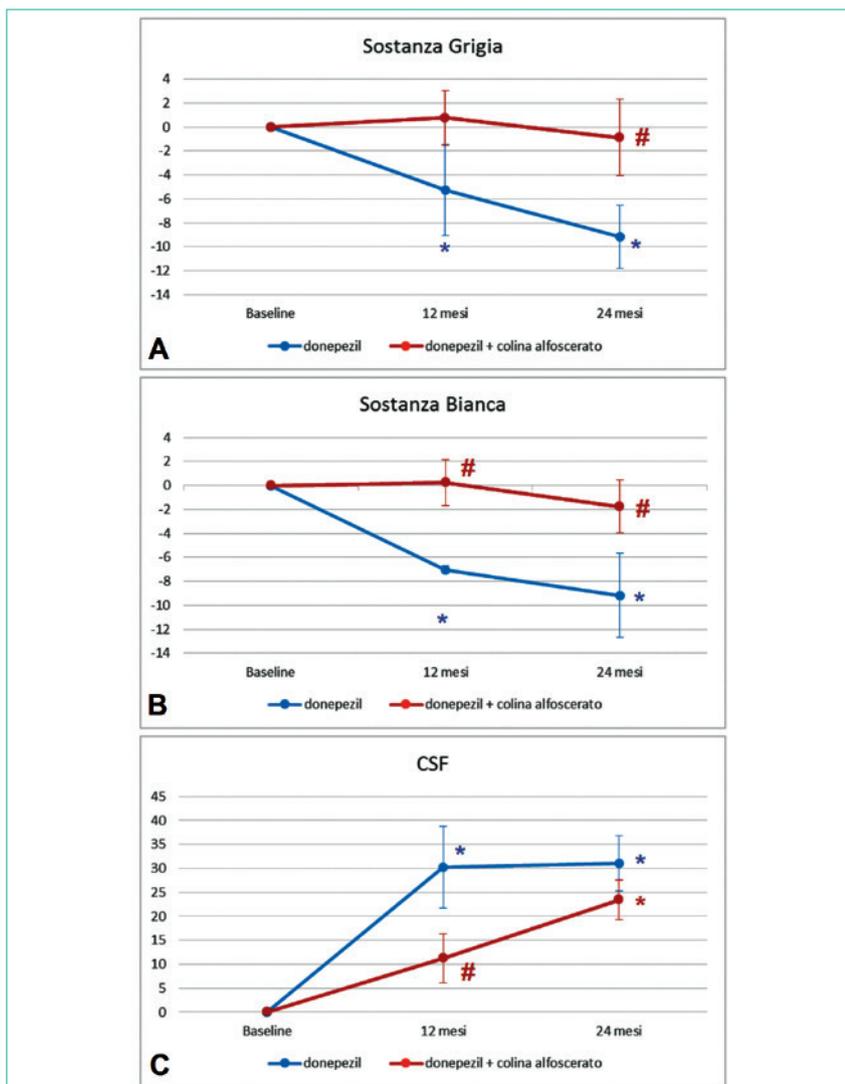
**FIGURA 4E-F.**

Valutazione della progressione cognitiva (MMSE, A; ADAS-cog, B), funzionale (BADL, C, IADL, D) e comportamentale (NPI-F, E, NPI-D, F) dopo stratificazione per MMSE al basale: 24 > MMSE > 21; 20 > MMSE > 18; 17 > MMSE > 15. Il pannello riepiloga la variazione del parametro nei diversi gruppi. I dati sono la Media ± D.S. # p < 0,05 donepezil vs terapia associativa.



**FIGURA 5.**

Analisi dei dati della segmentazione. I dati sono le medie della variazione percentuale rispetto al basale ± S.E.M. \* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs monoterapia con donepezil.



i due gruppi erano statisticamente significative (Fig. 5B).

Il volume del liquido cerebrospinale (CFS), come è atteso, è aumentato in entrambi i gruppi, ma nel gruppo col trattamento associativo la differenza con il basale diventa significativa solo a due anni, mentre nel gruppo di controllo l'aumento è significativo già al primo anno di trattamento; dopo un anno, la differenza di aumento di CFS tra i due gruppi era significativa (Fig. 5C).

Nello specifico dell'ippocampo si è osservata una riduzione del volume ippocampale nel gruppo di controllo già dopo un anno rispetto al basale. Nel gruppo trattato con associazione la riduzione era significativa solo dopo due anni rispetto al basale. Riguardo la differenza tra i gruppi, questa è significativa per una maggiore riduzione a destra dopo due anni di trattamento (Fig. 6A-B).

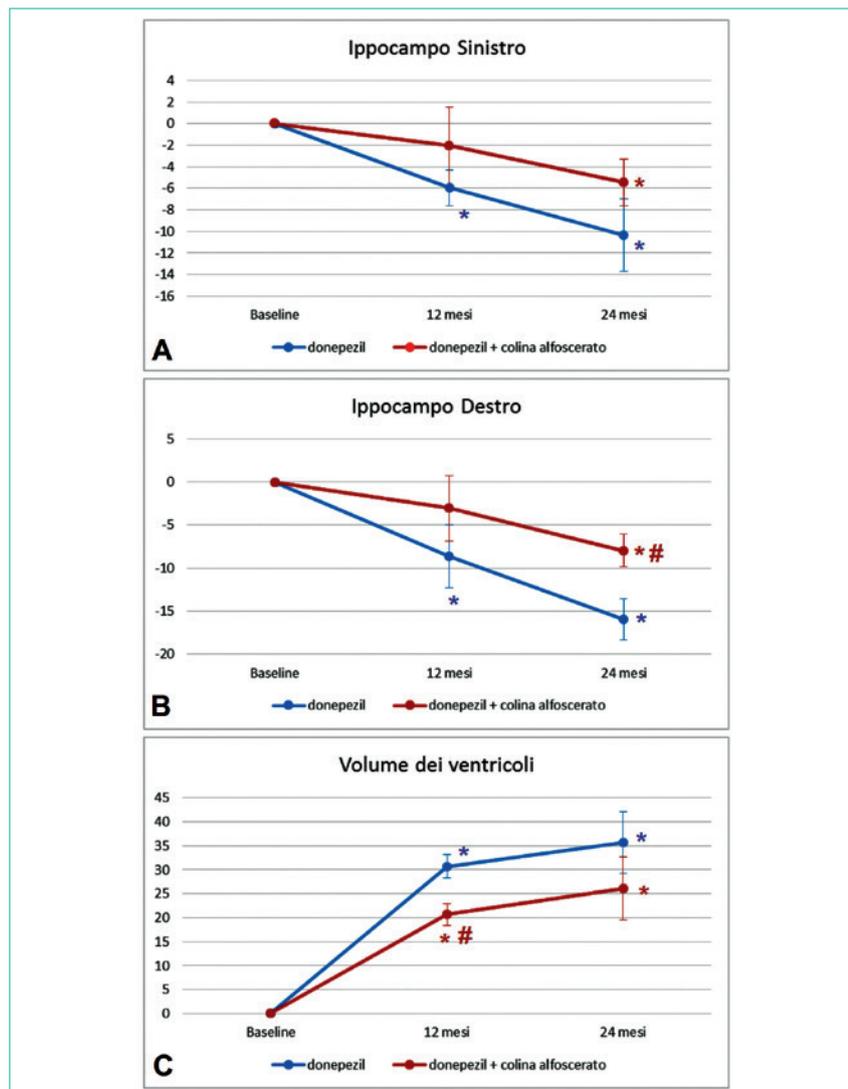
Infine, il volume dei ventricoli aumenta significativamente rispetto al basale in entrambi i gruppi già dopo un anno, ma la variazione è maggiore nel gruppo trattato col solo donepezil (Fig. 6C).

Visti i risultati particolarmente positivi è stata chiesta, e ottenuta, la proroga dello studio fino a quattro anni; di seguito saranno presentati i dati relativi ai 62 pazienti che hanno completato i tre anni di terapia.

I dati delle valutazioni cognitive (MMSE e ADAS-Cog) sono riassunti nella Figura 7A-B. Nel gruppo di controllo (trattato con donepezil + placebo) è stato osservato un progressivo peggioramento, tempo-dipendente, dei pun-

FIGURA 6.

Risultati dati della parcellizzazione. I dati sono le medie della variazione percentuale rispetto al basale  $\pm$  S.E.M. \*  $p < 0,05$  vs basale; #  $p < 0,05$  vs monoterapia con donepezil.



teggi del MMSE, mentre nel gruppo in trattamento attivo (trattato con donepezil + colina alfoscerato) il declino, pur presente, non è risultato significativo dopo tre anni di trattamento. L'effetto dell'associazione è risultato statisticamente significativo ai test dopo 18 fino ai 36 mesi di trattamento (Fig. 7A).

Per quanto riguarda il test ADAS-Cog, questo mostra un peggioramento significativo rispetto all'inizio della terapia dopo i 12 mesi nel gruppo in monoterapia e dopo i 18 in quello con il trattamento in associazione; nel confronto tra le due terapie si nota come il gruppo in terapia con il solo inibitore delle colinesterasi abbia valori

significativamente peggiori dai 18 fino ai 36 mesi di terapia (Fig. 7B).

I punteggi delle BADL risultavano significativamente sovrapponibili tra il gruppo di controllo e il gruppo in trattamento attivo (Fig. 7C) fino ai 12 mesi di trattamento. Successivamente il gruppo in monoterapia mostra un progressivo peggioramento, mentre nel gruppo in terapia associativa il peggioramento inizia dopo i 24 mesi. La differenza tra i due trattamenti risulta statisticamente significativa dopo i 18 mesi di terapia. I punteggi IADL mostrano un progressivo peggioramento che risulta significativo rispetto all'inizio dal 24esimo mese nel

gruppo in trattamento attivo e dal 12esimo nel gruppo di controllo; i risultati tra le due terapie mostrano una differenza significativa dopo il 30esimo mese di terapia (Fig. 7D).

I punteggi del NPI, compresa l'analisi di gravità (NPI-F, Fig. 7E) e le misure del caregiver distress (NPI-D, Fig. 7F), rimangono sostanzialmente stabili nei pazienti trattati con donepezil + colina alfoscerato nel periodo fino a 36 mesi di terapia, mentre nel gruppo trattato con il solo donepezil si osserva, dopo il primo anno, un peggioramento che risulta significativo a partire dal secondo anno di terapia rispetto al gruppo in trattamento attivo.

Analogamente a quanto realizzato per il trattamento fino a 24 mesi, i dati dei test sono stati stratificati nelle tre classi a seconda del MMSE al basale. Per quanto riguarda i test cognitivi (Fig. 8A-B), ovviamente, le performance migliori sono quelle effettuate dai pazienti nel gruppo con un grado di demenza più lieve. Tuttavia, la differenza tra le terapie si evidenzia maggiormente ai 2 e 3 anni di terapia nei gruppi con un grado di demenza maggiore.

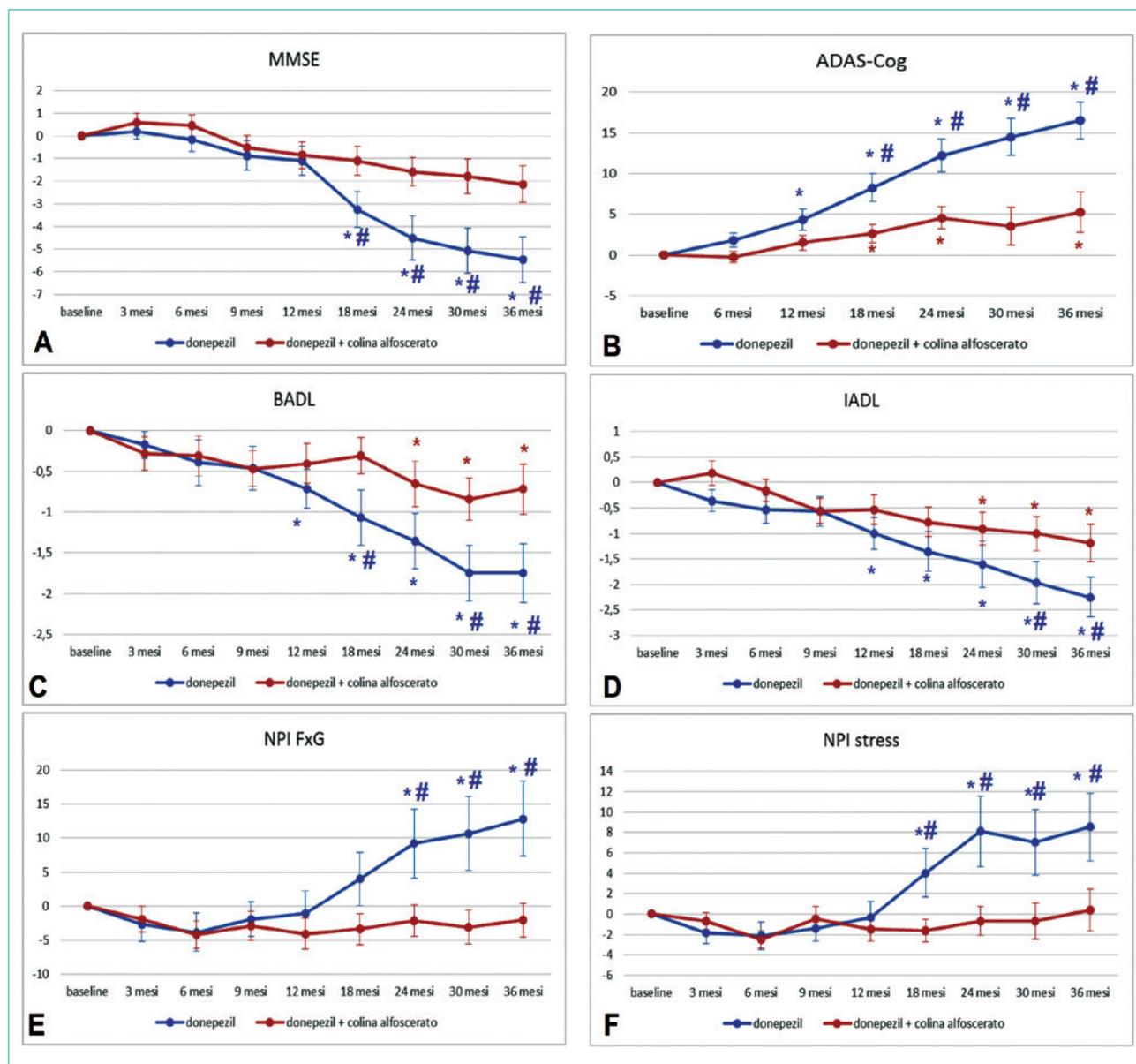
Nelle valutazioni dei test funzionali, il trattamento con donepezil + colina alfoscerato è stato più efficace rispetto al gruppo di controllo nei pazienti con demenza moderata a tre anni di trattamento (Fig. 8C-D).

L'analisi dei dati comportamentali e dello stress del caregiver ha mostrato che, dopo 2 anni di trattamento, nei pazienti trattati con donepezil + colina alfoscerato vi era un miglioramento significativo nel gruppo con MMSE basale 24-21 per quanto riguarda lo stress del caregiver e per entrambi i parametri nel gruppo MMSE 20-18 (Fig. 8E-F). Dopo i 3 anni di trattamento si evidenzia un sostanziale miglioramento nel gruppo in associazione che risulta significativo nei sottogruppi 24-21 e 17-15 nello stress del paziente e nei sottogruppi gruppi 20-18 e 17-15 per quanto riguarda lo stress del caregiver (Fig. 8E-F). Il pannello riepiloga la variazione del parametro nei diversi gruppi. I dati sono la Media  $\pm$  D.S. #  $p < 0,05$  donepezil vs terapia associativa.

I dati riguardanti il MMSE sono stati interpolati tramite regressione lineare, per stimare il tempo necessario per raggiungere un punteggio di demenza classificata generalmente come grave (MMSE < 10). La linea di regressione è stata calcolata almeno su 6-9 punti (a partire dal punto di massimo

FIGURA 7.

Valutazione cognitiva (MMSE, A; ADAS-cog, B) e funzionale (BADL, C, IADL, D) e comportamentale (NPI-F, E, NPI-D, F) dopo i tre anni di trattamento dello studio ASCOMALVA. I dati sono la Media ± D.S. \* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 donepezil vs terapia associativa.



valore MMSE), e ha mostrato un coefficiente medio di correlazione del 89,1% (68,0% minimo, massimo 95,3%) (Fig. 9). I risultati, sintetizzati nella Tabella IV, mostrano che la terapia con associazione aumenta il tempo medio necessario per raggiungere il punteggio di demenza grave. Le differenze più rilevanti sono state evidenti nei gruppi con basso MMSE, in cui i valori del tempo stimato si è quasi triplicato.

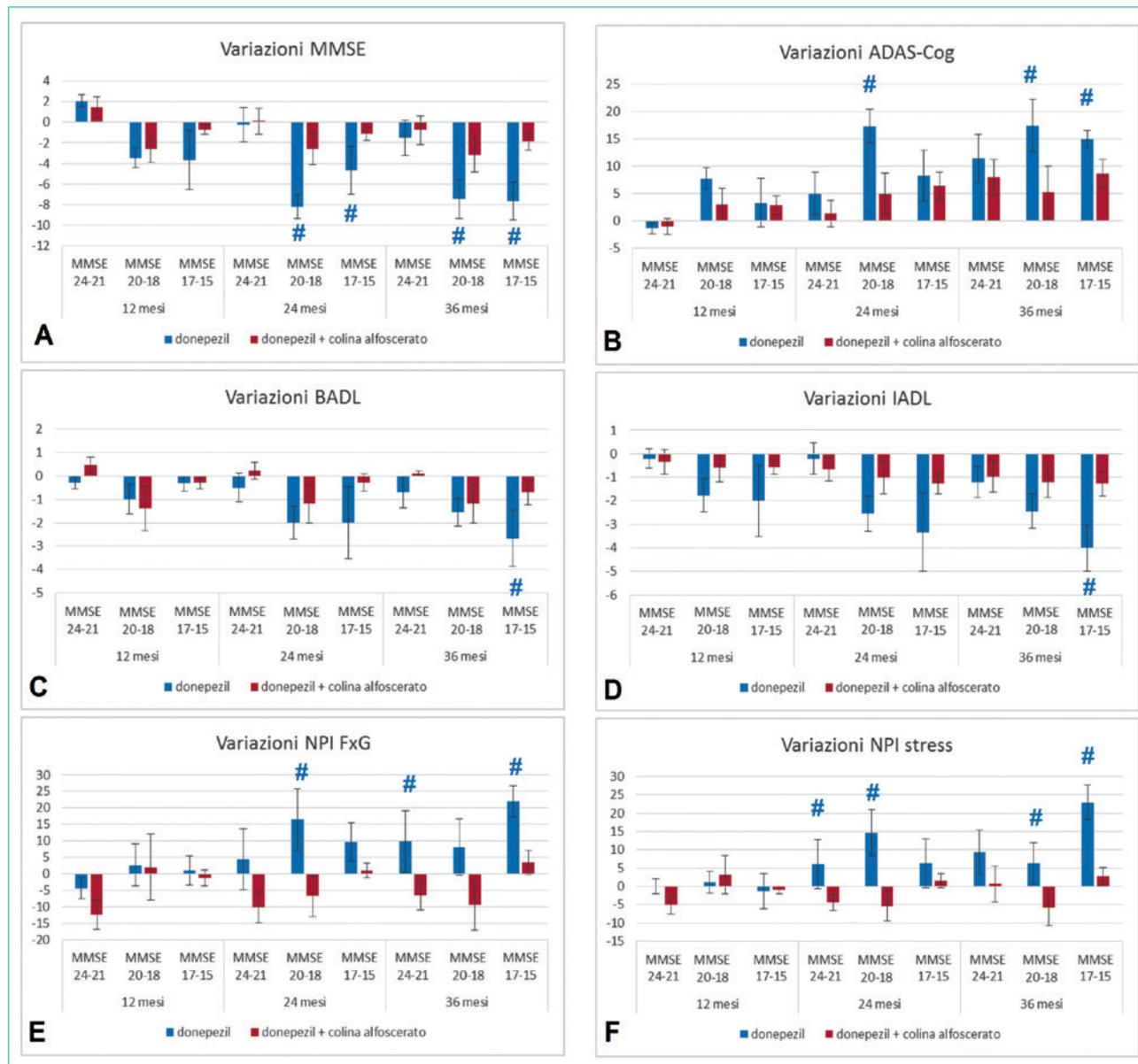
TABELLA IV.

Tempo di convergenza a demenza severa (MMSE < 10)

	Donepezil	Donepezil + colina alfoscerato
36 mesi	66 mesi	135 mesi
36 mesi MMSE 24-21	117 mesi	174 mesi
36 mesi MMSE 20-18	36 mesi	90 mesi
36 mesi MMSE 17-15	30 mesi	87 mesi

## FIGURA 8.

Valutazione della progressione cognitiva (MMSE, A; ADAS-cog, B), funzionale (BADL, C, IADL, D) e comportamentale (NPI-F, E, NPI-D, F) stratificati in base al MMSE al basale: 24 > MMSE > 21; 20 > MMSE > 18; 17 > MMSE > 15, dopo tre anni di trattamento.



## Discussione

I risultati qui riportati si riferiscono a 113 pazienti con AD in stadio lieve, moderato e grave, associata a danno vascolare.

È risultato che i pazienti trattati con la associazione tra precursore colinergico colina alfoscerato (1200 mg) e donepezil (10 mg) avevano, col progredire della terapia, una condizione cognitiva significativamente migliore di quella mostrata da soggetti di riferimento trattati con il solo donepezil. La

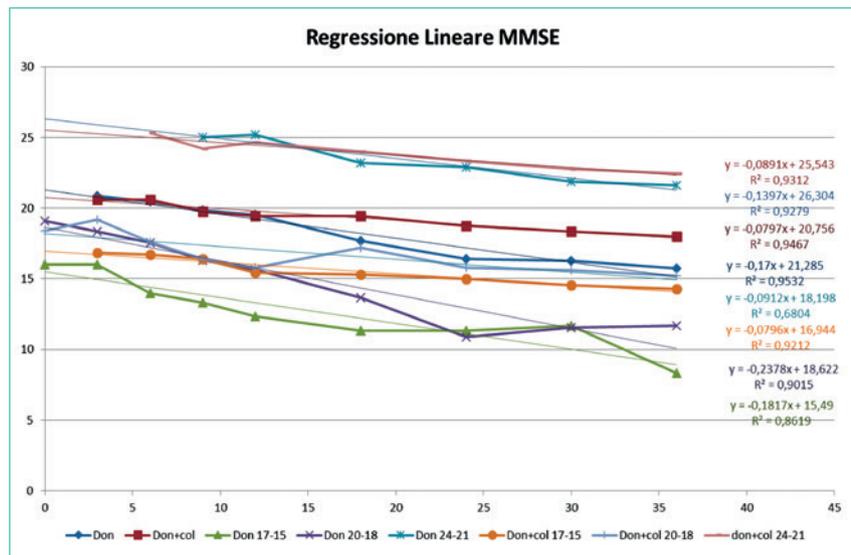
associazione colina alfoscerato + donepezil ha dimostrato maggiore efficacia rispetto al solo donepezil anche sui sintomi comportamentali, in particolare sui "disturbi dell'umore". Apatia, depressione e ansia, infatti, sono migliorati, indipendentemente dalla assunzione di antidepressivi e ansiolitici. La terapia con colina alfoscerato e donepezil sembra più efficace nel rallentare, dunque, il declino cognitivo e i sintomi comportamentali rispetto alla sola terapia con donepezil<sup>5,6</sup>. L'efficacia, già evidente dopo

il primo anno di terapia<sup>14</sup>, aumenta a due anni ed è confermata, e per certi parametri rafforzata, anche al terzo anno, per quanto il campione fosse leggermente ridotto.

Le evidenze raggiunte possono essere correlate al profilo farmacologico della colina alfoscerato. Questa molecola è particolarmente attiva nel passare la barriera emato-encefalica e agire come donatore di colina<sup>16</sup>. Ha, inoltre, un'azione regolatoria del flusso. La concomitanza di questi effetti potrebbe diminuire il deficit osservato nella

**FIGURA 9.**

Il grafico evidenzia la regressione lineare del MMSE; i dati mostrano la progressione del parametro nei due gruppi di terapia prima e dopo la stratificazione del MMSE al basale.



demenza associata a danni vascolari <sup>4 18-20</sup> 24. Questi soggetti costituiscono la maggioranza dei pazienti che ricevono una diagnosi di AD <sup>18-23</sup> e, probabilmente, sono coloro in cui la malattia ha decorso più aggressivo <sup>19</sup>. Inoltre, l'analisi dei dati volumetrici riferiti a un piccolo sottocampione dei pazienti dello studio ASCOMALVA ha rivelato una minore evoluzione dell'atrofia cerebrale nei soggetti con trattamento attivo. La differenza di atrofia cerebrale è risultata statisticamente significativa a due anni.

Ciò suggerirebbe che un effetto protettivo sia associato alla concomitante somministrazione di donepezil e colina alfoscerato; un dato che richiederà ulteriori studi in un campione più numeroso.

Nell'attesa di terapie innovative e capaci di arrestare il decorso dell'AD, un approccio ragionevole può essere la combinazione/ottimizzazione dei trattamenti disponibili.

Nell'ambito di questi trattamenti, i risultati dello studio ASCOMALVA suggeriscono che l'associazione dell'inibitore delle colinesterasi con il precursore colinergico colina alfoscerato sia una opzione valida.

**Ringraziamenti**

Gli autori sono grati alla MDM SpA per avere messo a disposizione la colina alfoscerato (Delectit®) e il placebo impiegati nello studio ASCOMALVA e per avere supportato in

parte le borse di studio dei dottorandi che hanno collaborato ad ASCOMALVA.

**Bibliografia**

- Giacobini E. Cholinergic foundations of Alzheimer's disease therapy. *J Physiol Paris* 1998;92:283-7.
- Amenta F, Parnetti L, Gallai V, et al. Treatment of cholinergic dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev* 2001;122:2025-40.
- Brashear HR. Galantamine in the treatment of vascular dementia. *Int Psychogeriatr* 2003;15:187-93.
- Roman GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:S296-304.
- Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD005593.
- Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD001190.
- Amenta F, Tayebati SK, Vitali D, et al. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. *Mech Ageing Dev* 2006;127:173-9.
- Tayebati SK, Di Tullio MA, Tomassoni D, et

- Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J Neurol Sci* 2009;283:187-94.
- Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-92.
- Bollettino Informazione Farmaci: Progetto CRONOS: i risultati dello studio osservazionale. *BIF* 2004;11:183-8.
- Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F. A new rating scale for age related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318-22.
- Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J Neurol Sci* 2012;322:96-101.
- Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for reevaluation? *J Neurol Sci* 2007;257:264-9.
- Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline Alfoscerate (Alpha-Glyceril-Phosphoryl-Choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:1070-9.
- Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 1997;48:649-84.
- Kiewert C, Mdzinarishvili A, Hartmann J, et al. Metabolic and transmitter changes in core and penumbra after middle cerebral artery occlusion in mice. *Brain Res* 2010;1312:101-7.
- Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, et al. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog Neurobiol* 2002;68:209-45.
- Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006;113:1625-2644.
- Francis PT, Ramirez MJ, Lai MK. Neurochemical basis for symptomatic treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2010;59:221-9.
- Syncopal with cholinesterase inhibitors. *Prescrire Int* 2011;20, 240.
- Bradycardia due to cholinesterase inhibitors: identify adverse effects and take them into account. *Prescrire Int* 2011;20:95.
- Roman GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2006;27:1769-85.