

Update Demenz 2005

AHG Hameln-Pyrmont

M. Gogol 10.11.2005



AD2000 - I

- 3000 Patienten angestrebt, 565 Pat. Run-in period
- 486 Patienten → 5-10 mg Donepezil vs. Placebo
- Randomisiert, doppelt-blind
- Prim. EP: Einweisung **Pflegeheim**, Abnahme **ADL**

12 Wochen run-in

48 Wochen Behandlung

6 Wochen wash-out

48 Wochen Behandlung

4 Wochen wash-out

48 Wochen Behandlung

4 Wochen wash-out

48 Wochen Behandlung

AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. **Lancet** 2004;363:2105-15



Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005


KRANKENHAUS LINDENBRUNN

AD2000 - II

	Donepezil (n=283)	Placebo (n=283)
Characteristic		
Dementia severity		
Mild (MMSE 19–26)	143 (51%)	148 (52%)
Moderate (10–18)	140 (49%)	135 (48%)
Men	118 (42%)	113 (40%)
Age, years (median [range])	76 (54–93)	75 (46–90)
Age-group		
<60	8 (3%)	10 (4%)
60–69	45 (16%)	49 (17%)
70–79	163 (58%)	155 (55%)
≥80	67 (24%)	69 (24%)
Vascular dementia present	51 (18%)	42 (15%)
Parkinsonism present	11 (4%)	11 (4%)
Psychotic symptoms present	25 (9%)	29 (10%)
Comorbidity present	149 (53%)	138 (49%)
MMSE score (median [range])	19 (10–27)*	19 (10–26)
BADLS score (median [range])	13 (0–42)	15 (0–38)
NPI score (median [range])	15 (0–84)	15 (0–74)
GHQ-30 score (median [range])	4 (0–27)	4.5 (0–29)
Number of APOE ε4 alleles		
0	76 (34%)	74 (33%)
1	109 (49%)	116 (51%)
2	36 (16%)	37 (16%)
Unknown	62	56

Data are number of patients (%) unless otherwise indicated. *One patient was randomised on paper and later found to have an MMSE score of 27.

Table 1: **Patients' characteristics at entry to trial**

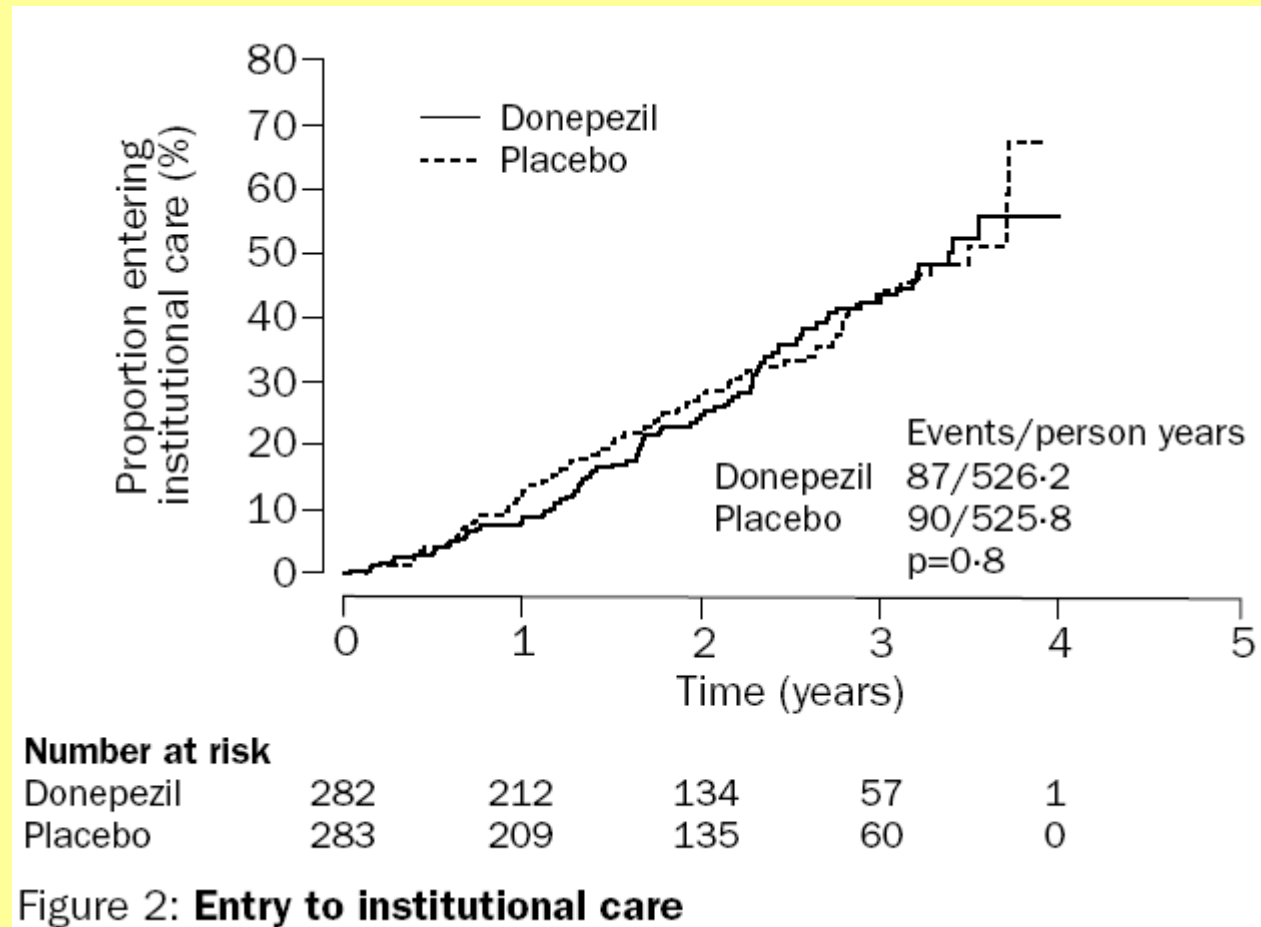
AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15



Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005



AD2000 - III



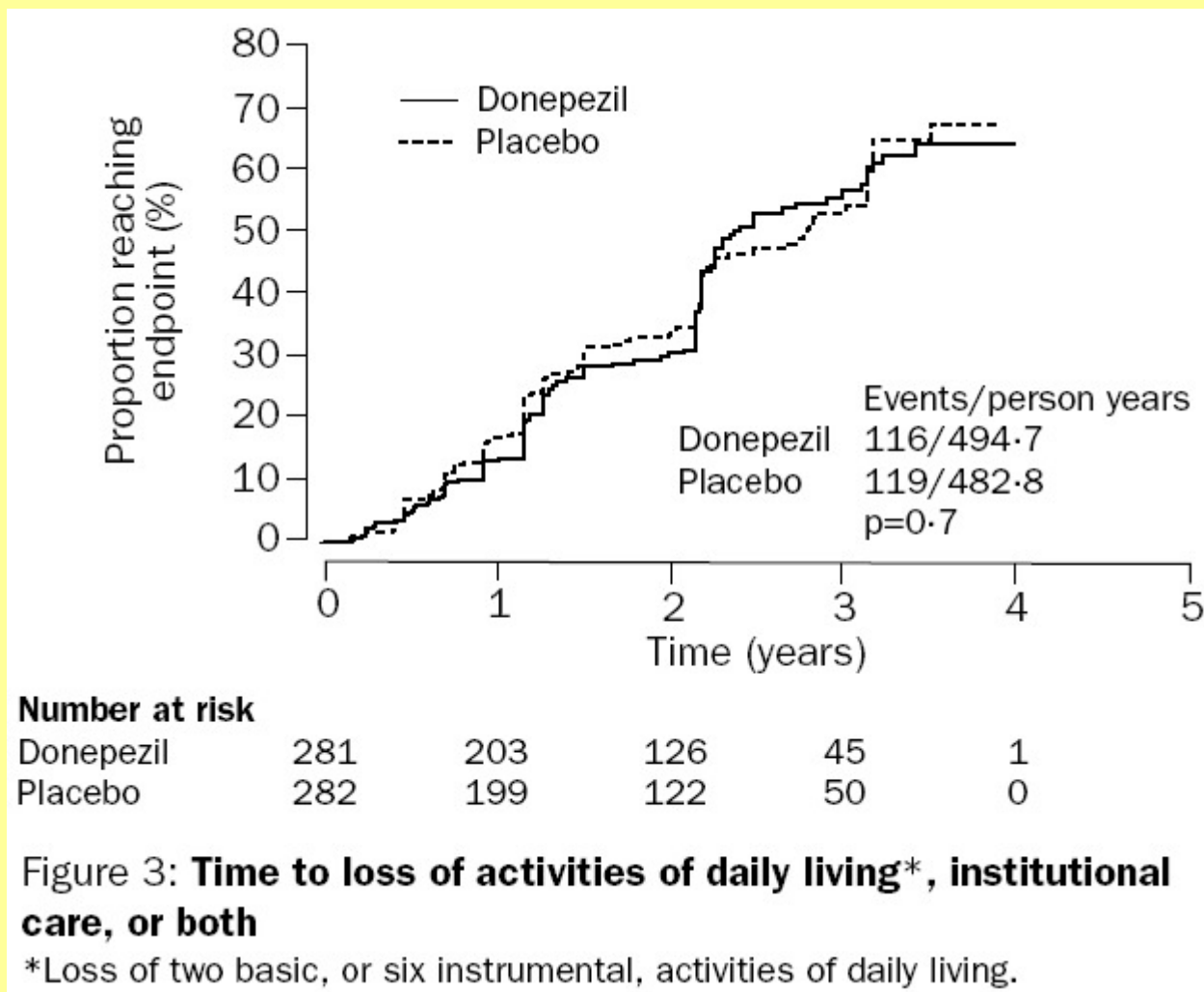
AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with alzheimer’s disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15



Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005



AD2000 - IV



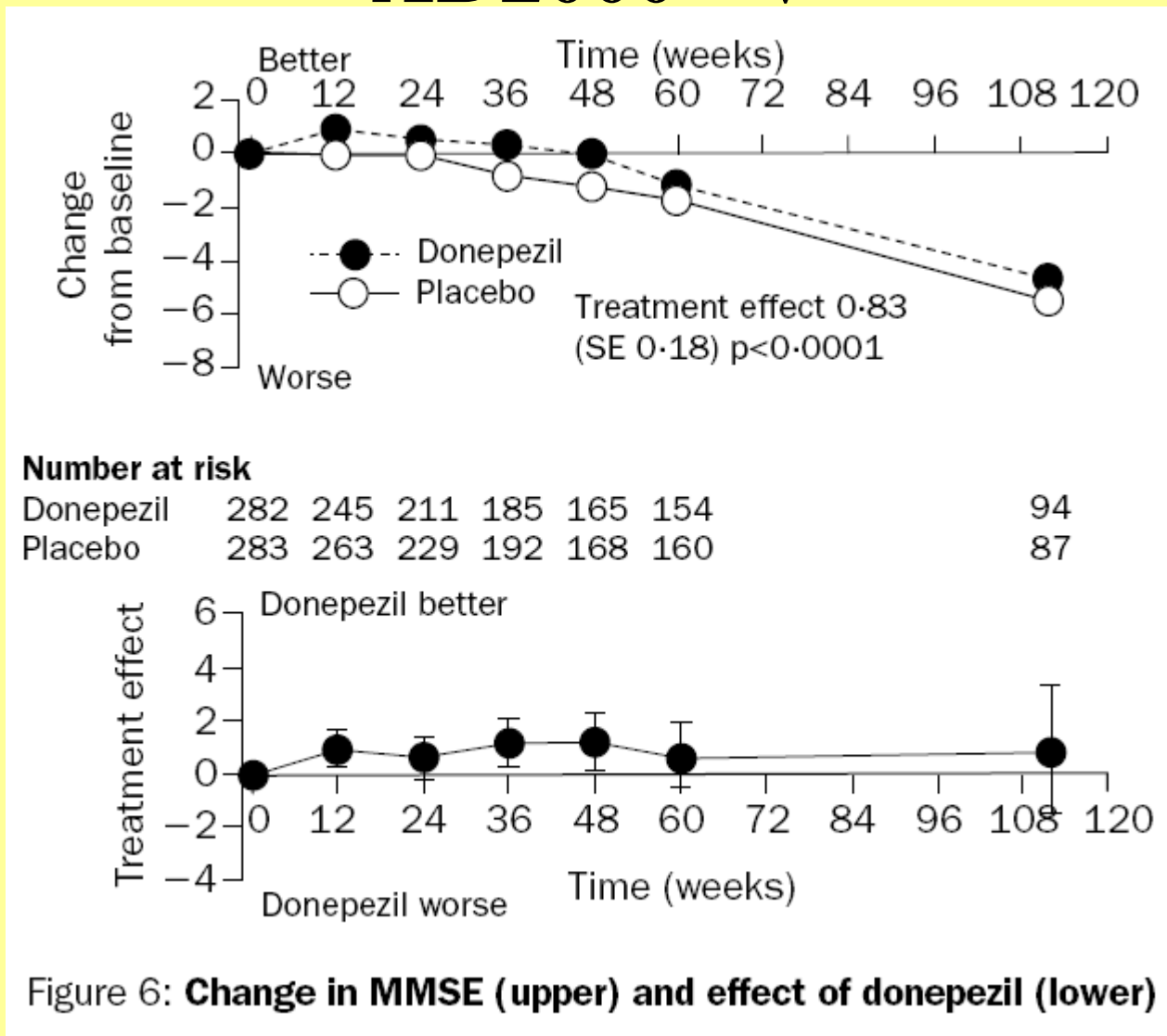
AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with alzheimer’s disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15



Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005



AD2000 - V



AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with alzheimer’s disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15



AD2000 - VI

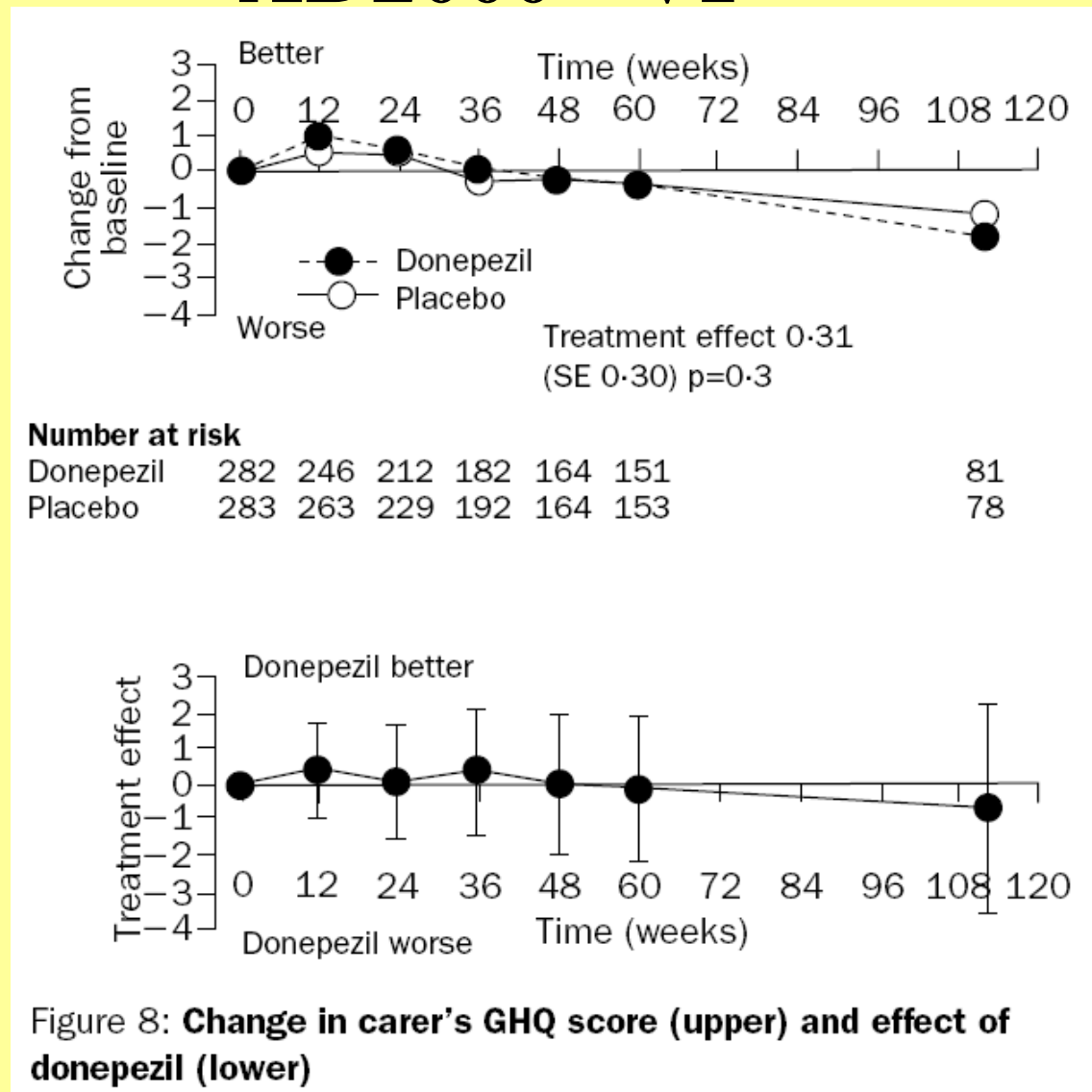
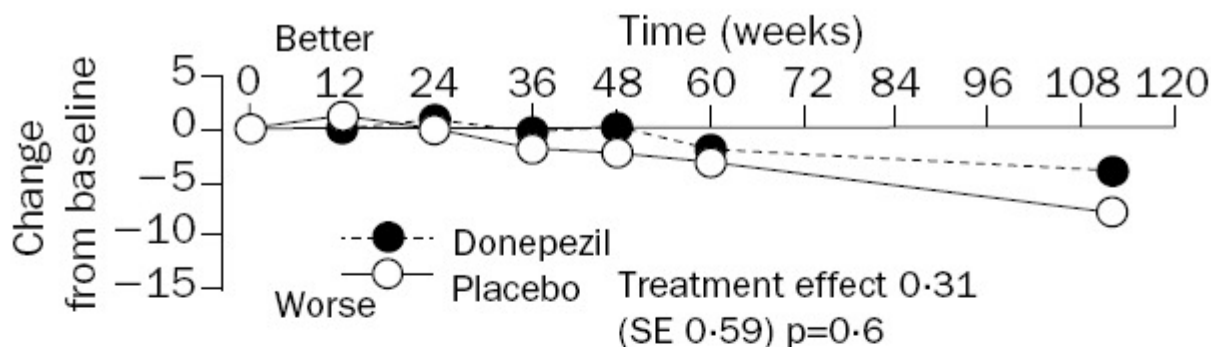


Figure 8: **Change in carer's GHQ score (upper) and effect of donepezil (lower)**

AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15



AD2000 - VII



Number at risk

Donepezil	282	243	209	180	160	149	81
Placebo	283	260	225	186	162	150	71

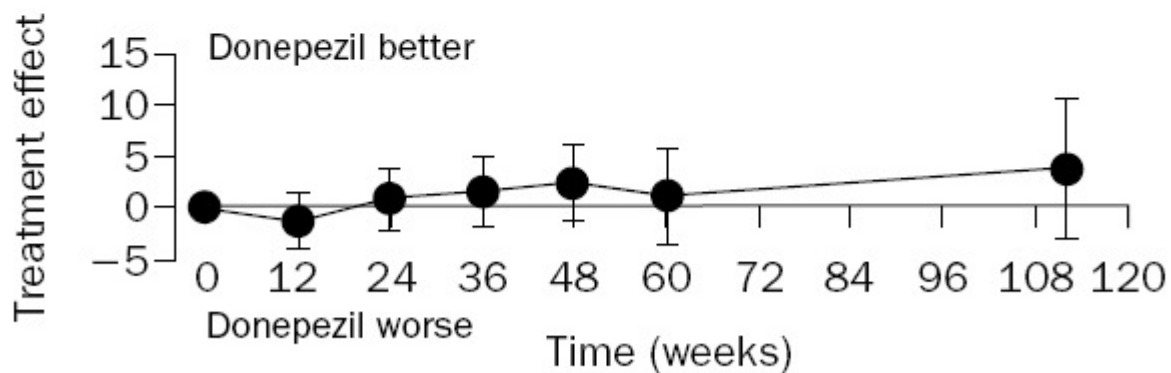


Figure 7: **Change in NPI (upper) and effect of donepezil (lower)**

AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15



Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005

AD2000 - VIII

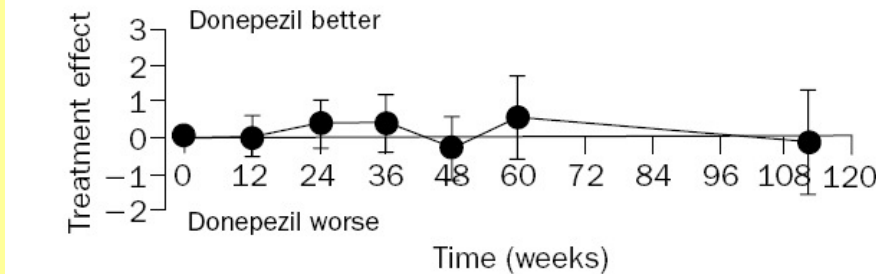
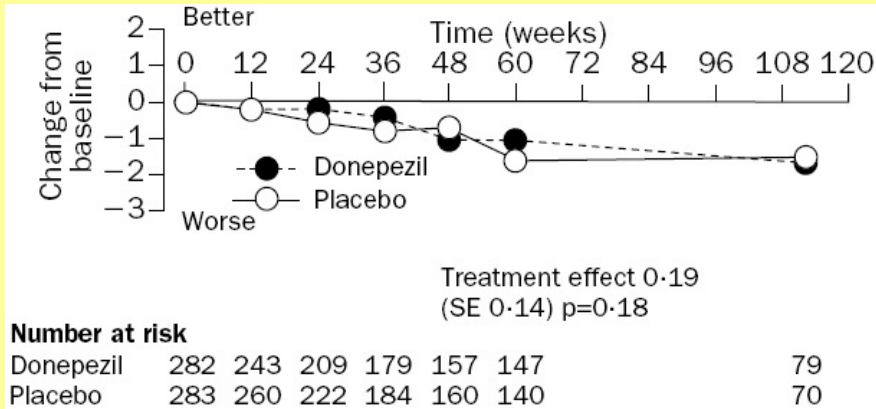


Figure 9: **Change in active care time (upper) and effect of donepezil (lower)**

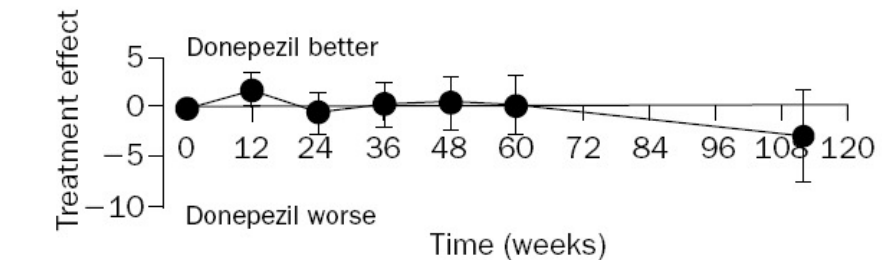
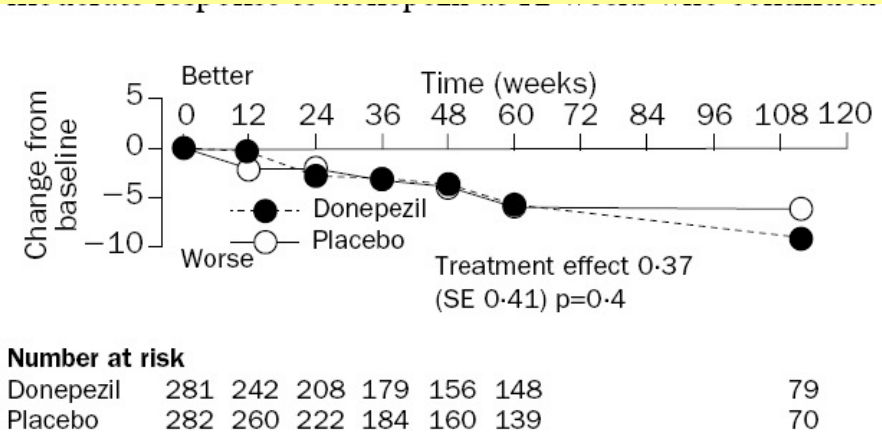


Figure 10: **Change in passive care time (upper) and effect of donepezil (lower)**

AD2000 Collaborative Group – Long-term donepezil treatment in 565 patients with alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15



Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005



AD2000 - Kommentar

- Erste große – industrieunabhängige – Studie
- Verbesserung kognitiver Parameter

ABER

- Alltagsfähigkeit, Betreuungsbedürftigkeit und Lebensqualität nicht verändert
- Höhere NW unter Donezepil
- Studie hat Mängel hinsichtlich Durchführung und Auswertung

T Kaiser et al. – Donezepil bei Alzheimer-Demenz. Die AD2000-Studie. *Med Klinik* 2005;100:157-60



Reminyl ® (Galantamin)

- 2 Studien über 2 Jahre an 2.000 Patienten
- Mild Cognitive Impairment (MCI)
- Sterblichkeit mit Reminyl 1,4 % gegenüber Placebo 0,3 %
- Keine Verlangsamung des Fortschreitens des kognitiven Defizits
- Keine Veränderung der Konversionsrate MCI → Demenz

Fa. Janssen-Cilag, Brief 24.10.2005
(in Kanada im Internet publiziert am 15. Januar 2005 !)



Nimodipine (Nimotop ®)

❖ Update Metaanalyse

- 14 Studien, verschied. Demenzformen, 90 – 180 mg Nimodipin, 12-24 Wochen Behandlung
- → 9 Studien mit 2.492 Patienten
- Kognitive Leistungen (+), ADL –
- NW-Rate ↓
- Metaanalyse im eng. Sinne nicht möglich
- LZ-Wirkung ist nicht untersucht

BJ López-Arrieta – Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *The Cochrane Library* Issue 2 2005



Memantine (Ebixa ®, Axura ®)

- Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (**CHMP**) der
- Europäischen Zulassungsbehörde **EMA** (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*)
- hat die Zulassungserweiterung für Memantine auch für das Stadium leicht bis mittlere („Moderate“) AD empfohlen

Neurogeriatrie 2005;3:161



KH Bonna - NORVIT (Norwegian Vitamin Trial)

- **Homocystein** als Risikofaktor ?
- 3749 Patienten nach einem Herzinfarkt
- 3,5 Jahre Nachbeobachtungszeit
- Alle erhielten zusätzlich zur Standardbehandlung innerhalb von sieben Tagen entweder 0,8 mg Folsäure pro Tag, 40 mg Vitamin B6 pro Tag, beide Wirkstoffe oder Placebo.
- Kombiniertes Endpunkt der Studie war ein erneuter Herzinfarkt oder ein Schlaganfall.
- Therapie senkte den Homocysteinspiegel deutlich
- ❖ Keinen Effekt auf Re-Herzinfarkt oder Re-Schlaganfall



Homocystein II

❖ **VISP-Studie**

- RCT, doppel-blind, 9/1996-5/2003
- Folsäure, Vit. B6 + B12 in hoher vs. niedriger Dosierung
- 3.680 Patienten, zwei Jahre Beobachtungszeit
- Keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von Schlaganfällen, Koronarer Herzerkrankung aller Formen und Tod

JF Toole et al. – Lowering Homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75



Homocystein III

- **JD Spence et al.** – Vitamin intervention for stroke prevention trial: an efficacy analysis. **Stroke** 2005;36:2404-9
- **P Quadri et al.** – B vitamins and homocysteine in mild cognitive impairment and dementia. **Res Pract Alzh Dis** 2005;10:82-6
- **GJ Hankey et al.** – Folic acid-based multivitamin therapy to prevent stroke. The jury is still out. **Stroke** 2004;35:1995-8



Homocystein IV

Erhöhte Homocystein-Werte: Die VISP-Studie - kontrovers diskutiert

Ein Statement von Prof. Dr. Olaf Stanger
Herzchirurg in der Landesklinik für Herzchirurgie in Salzburg und Präsident der D.A.CH.-Liga
Homocystein



Kommentar der DACH-Liga Homocystein zur NORVIT-Studie
Prof. Dr. Olaf Stanger



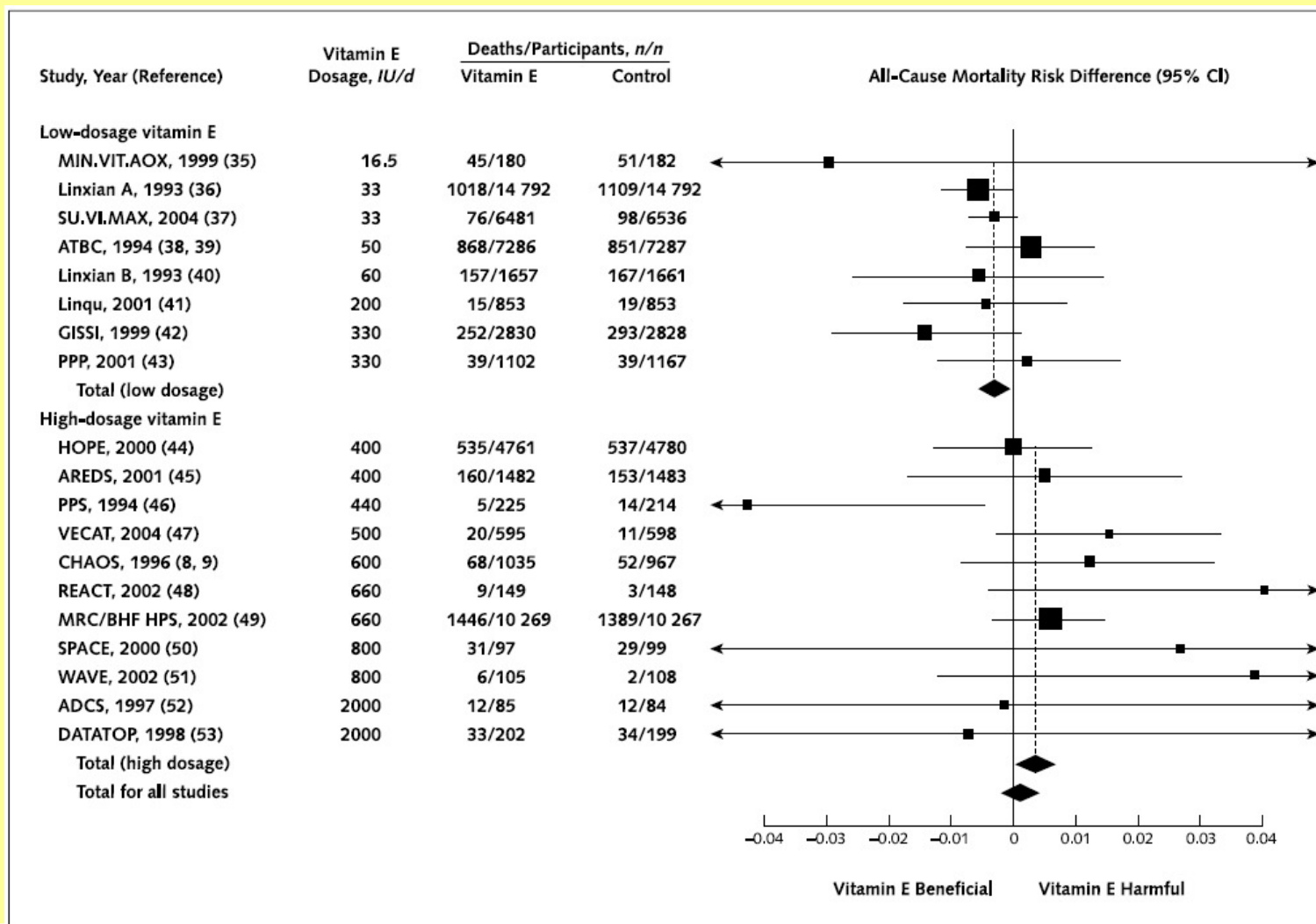
Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005



Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality

Edgar R. Miller III, MD, PhD; Roberto Pastor-Barriuso, PhD; Darshan Dalal, MD, MPH; Rudolph A. Riemersma, PhD, FRCPE; Lawrence J. Appel, MD, MPH; and Eliseo Guallar, MD, DrPH

Ann Intern Med. 2005;142:37-46.



JL Cummings – Alzheimer's disease.
N Engl J Med 2004;351:56



Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005



Ineffective phagocytosis of amyloid- β by macrophages of Alzheimer's disease patients

- M. Fiala et al. - Journal of Alzheimer's Disease 2005;7:221-232



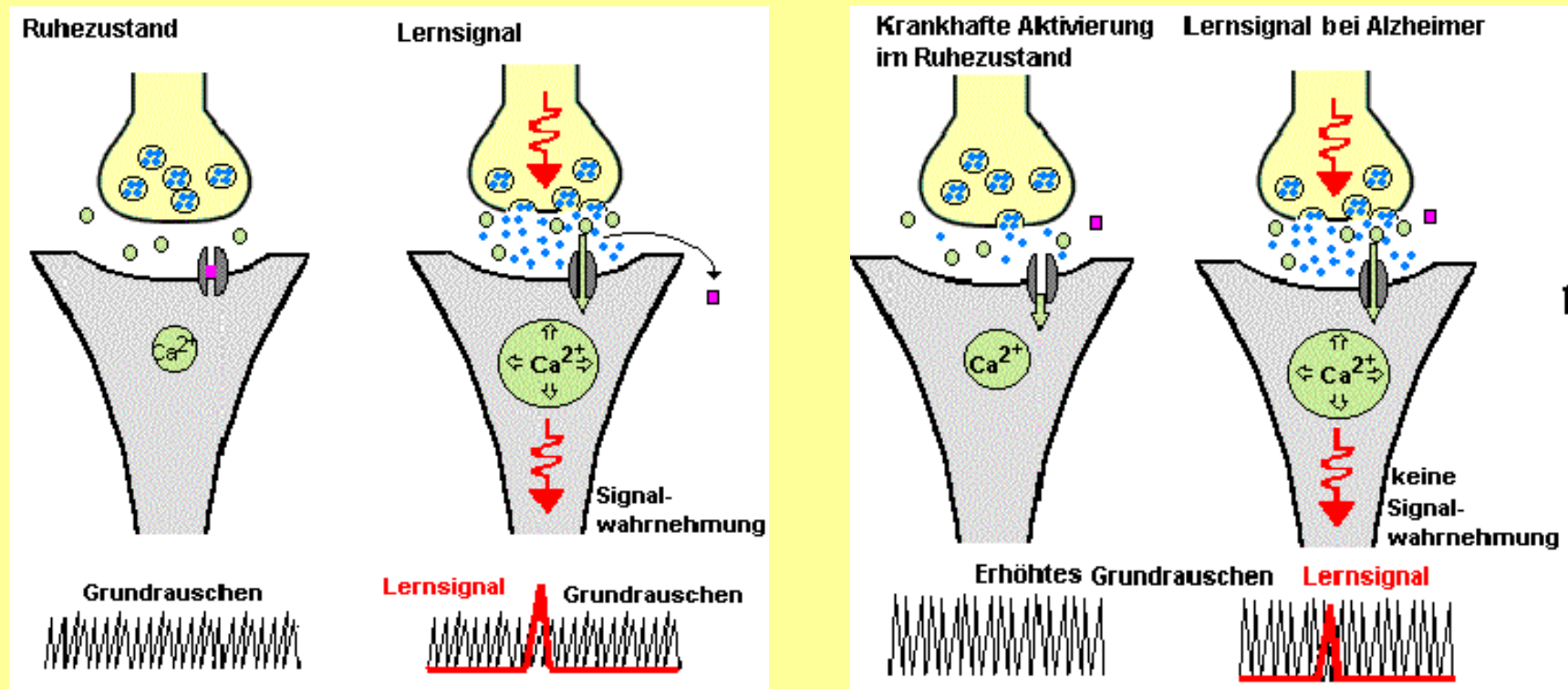
Cognitive decline correlates with low plasma concentrations of copper in patients with mild to moderate Alzheimer's disease

- F-G Pajonk et al. – J Alzheimers Dis 2005;8:23-27



Impaired cross-modal inhibition in alzheimer disease

A Drzezga et al. – PLoS Med 2005;10:e288



A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease

- MH Tabert et al. –
Ann Neurol. 2005
Jul;58(1):155-60
- 100 AD-Patienten
- 147 MCI-Patienten
- 63 Gesunde Personen



(Früh)-Diagnostik: PET

Positronenemissionstomographie

- 53 Personen (50-84 Jahre)
- 10 – 24 Jahre Beobachtung
- 2-3 PET (mit Fluor-Deoxyglucose)
- 6 x AD und 19 x MCI
- Reduktion des Glukosemetabolismus im Hippocampus am Anfang konnte in
 - ❖ 83 % bei AD und
 - ❖ 79 % bei MCI
- die Krankheitsentwicklung vorhersagen
- Erste bildgebende Studie die AD in gesunden Probanden vorhersagen konnte.

L Mosconi et al. – Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 2005;64:1860-7

L. Mosconi et al. Magnetic resonance and PET studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2004;4:831-49

L. Mosconi – Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD.

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:486-510



(Früh)-Diagnostik

Liquor

- Longitudinalstudie über 2 Jahre
 - MCI vs. Gesunde
 - Im Liquor Tau-Proteine und Amyloidablagerungen, die typisch für AD sind und ansteigend mit dem Fortschreiten der Erkrankung i.R. Demenz
 - Ergänzende Diagnostik: Kernspintomographie des Gehirns und psychometrische Untersuchungen
- Diagnostische Sicherheit 90 %

MJ Leon et al. – Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment, Neurobiol Aging 2005



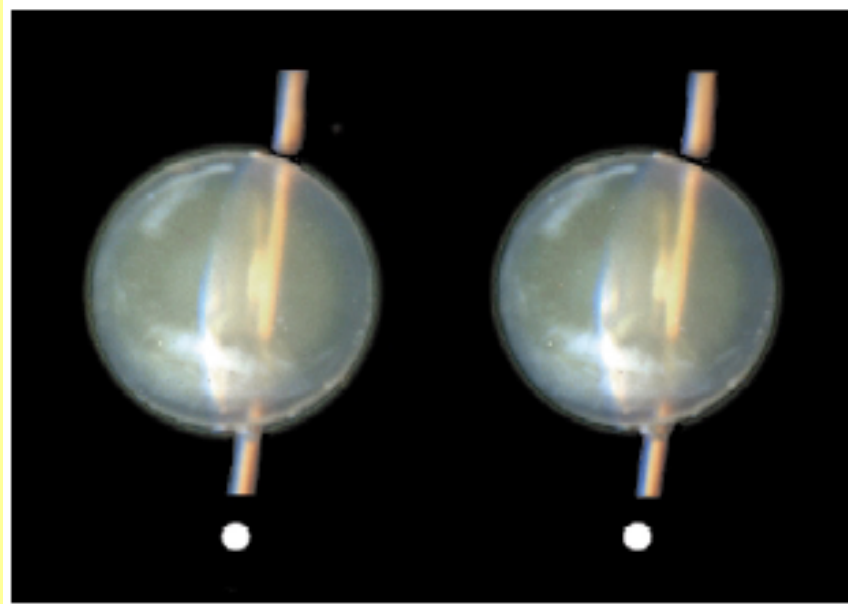
Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005

KRANKENHAUS LINDENBRUNN

Diagnostik

Augenheilkunde

- FLS – fluorescence ligand scanning
- Nachweis von Betaamyloid wie bei AD in der Linse
- Sonderform eines Kataraktes möglich



Annual Meeting of the Optical Society of America, 16.-20.10.2005 – www.osa.org

LE Goldstein et al. – Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease.

Lancet 2003;361:1258-65



Update Demenz 2005 – AHG Hameln-Pyrmont M. Gogol 10.11.2005

KRANKENHAUS LINDENBRUNN

Diagnostik

Quantitatives EEG

- 44 Personen
- Follow-up 7-9 Jahre
- Kognitiver Abbau im Verlauf retrospektiv aus den Veränderungen im Basis-EEG vorhersagbar
- Statistische Vorhersagbarkeit: 90 %

LS Prichep et al. – Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging.

Neurobiol Aging 2005

LS Prichep – Use of normative databases and statistical methods in demonstrating clinical utility of QEEG: importance and cautions.

Clin EEG Neurosci 2005;36:82-7



Adipositas I

- Übergewicht im mittl. Lebensalter (BMI > 30)
- Kohorte untersucht 1972, 1977, 1982, 1987
- 1449 Personen (72,5 %) 1998 nachuntersucht
- Alter 65-79 Jahre
- Follow-up im Mittel 21 Jahre
- Höheres Demenzrisiko
 - ❖ OR 2,4 [95% CI 1,2-5,1]
- + Hoher Blutdruck und erhöhte Gesamtcholesterin
 - ❖ OR 6,2

M. Kivipelto et al. – Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease.
Arch Neurol 2005;62:1556-1660



Adipositas II

- 10.276 Personen
- Untersucht 1964-73, Alter 40-45 Jahre
- Nachuntersuchung 1994-2003
- Demenz 713 Fälle (6,9 %)
- Adipositas (BMI > 30)
+ 74 % (OR 1,74, 95% CI 1,34-2,26)
- Übergewicht (BMI 25-29,9)
+ 35 % (OR 1,35, 95% CI 1,14-1,6)

RA Whitma et al. – Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal study. **BMJ** 2005;330:1360-1362



Adipositas III

Table 2 Cox proportional hazards model of body mass index at mid-life and risk of dementia. Figures are hazard ratios (95% confidence intervals)

Body mass index*	Adjusted for age at mid-life exam and education	Also adjusted for age at diagnosis, race, marital status, sex	Also adjusted for mid-life and late life comorbidity†
All			
Obese	1.38 (1.10 to 1.72)	1.56 (1.24 to 1.96)	1.74 (1.34 to 2.26)
Overweight	1.16 (1.01 to 1.34)	1.22 (1.04 to 1.42)	1.35 (1.14 to 1.60)
Underweight	1.41 (0.82 to 2.39)	1.46 (0.84 to 2.54)	1.24 (0.70 to 2.21)
Women			
Obese	1.59 (1.21 to 2.08)	1.80 (1.35 to 2.39)	2.07 (1.49 to 2.89)
Overweight	1.34 (1.09 to 1.63)	1.36 (1.10 to 1.68)	1.55 (1.22 to 1.97)
Underweight	1.63 (0.93 to 2.84)	1.73 (0.97 to 3.08)	1.45 (0.79 to 2.67)
Men			
Obese	1.08 (0.74 to 1.58)	1.22 (0.83 to 1.79)	1.30 (0.84 to 1.87)
Overweight	1.01 (0.82 to 1.25)	1.07 (0.86 to 1.33)	1.16 (0.91 to 1.46)
Underweight	0.55 (0.07 to 3.92)	0.55 (0.08 to 3.96)	0.53 (0.07 to 3.82)

*Obese (≥ 30), overweight (25.0-29.9), normal (18.5-24.9), underweight (< 18.5); reference group is those with normal body mass index.

†Mid-life comorbidity includes hypertension, diabetes, and high cholesterol; late life comorbidity includes hypertension, stroke, diabetes, ischaemic heart disease, and hyperlipidaemia.



Unterernährung

- 918 Personen untersucht über 5,5 Jahre
- BMI 27,4
- Verlust eines Punktes im BMI im Vergleich zum Ausgangswert erhöht Demenzrisiko um 5 %
- Verlust eines Punktes im BMI pro Jahr erhöht Risiko um 35 %

AS Buchmann et al. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:892-7



Körperliche Aktivität

- 2257 Männer, 71-93 Jahre in 1991-1993 untersucht
 - Nachuntersuchung nach 3 und 6 Jahren
 - Neuauftreten Demenz 15,6/1000 Personenjahre
 - ❖ < 0,25 Meilen/d 17,8
 - ❖ 0,25 - 1 Meile/d 17,6
 - ❖ 2 Meilen/d 10,3
 - ❖ > 2 Meilen/d 10,3
- wenig körperliche Betätigung erhöht das Risiko eine Demenz zu entwickeln um den Faktor 1,8

RD Abbott et al. – Walking and dementia in physically capable elderly man. *JAMA* 2004;292:1447-53



„Exercise in midlife“

- Kohorte untersucht 1972, 1977, 1982, 1987
 - 1449 Personen (72,5 %) 1998 nachuntersucht
 - Alter 65-79 Jahre
 - Follow-up im Mittel 21 Jahre
 - Training 2 x / Woche
 - ❖ In der Aktivengruppe signifikant weniger Demenz (OR 0,48 [95% CI 0,25-0,91])
+ AD (OR 0,38 [95% CI 0,17-0,85])
- regelm. Körperl. Aktivität kann Demenz verhindern
oder das Auftreten hinauszögern

RS Kareholt et al. Leisure-time physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:705-11



Körperliche Aktivität II

- Nurses´ Health Study
- 18.766 Frauen, 70-81 Jahre
- Basisuntersuchung 1985
- Nachuntersuchung 1995-2001 und 1997-2003
- Je größer die körperliche Aktivität – Spazierengehen – desto seltener das Auftreten einer Demenz bzw. desto geringer der kognitive Abbau

J Weuve et al. – Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. JAMA 2004;292:1454-1461



Arbeitsbelastung

- Longitudinalstudie in Schweden (Zwillinge) über 40 Jahre
- 10.079 Personen
- Je komplexer die Berufstätigkeit und der Kontakt bei dieser mit Menschen war, desto geringer die Häufigkeit der Demenzentwicklung – unabhängig vom Bildungsniveau

Randel et al. – Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005;60:P251-8



Use of individualized music by trained staff and family

- LA Gerdner – Gerontological Nursing
2005;31:22-30



Prophylaxe der Demenz

