

Prevence Alzheimerovy choroby

Doc. MUDr. Jakub Hort, PhD.

1) Neurologická klinika UK, 2. LF a FN Motol

2) Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u Svaté Anny, Brno

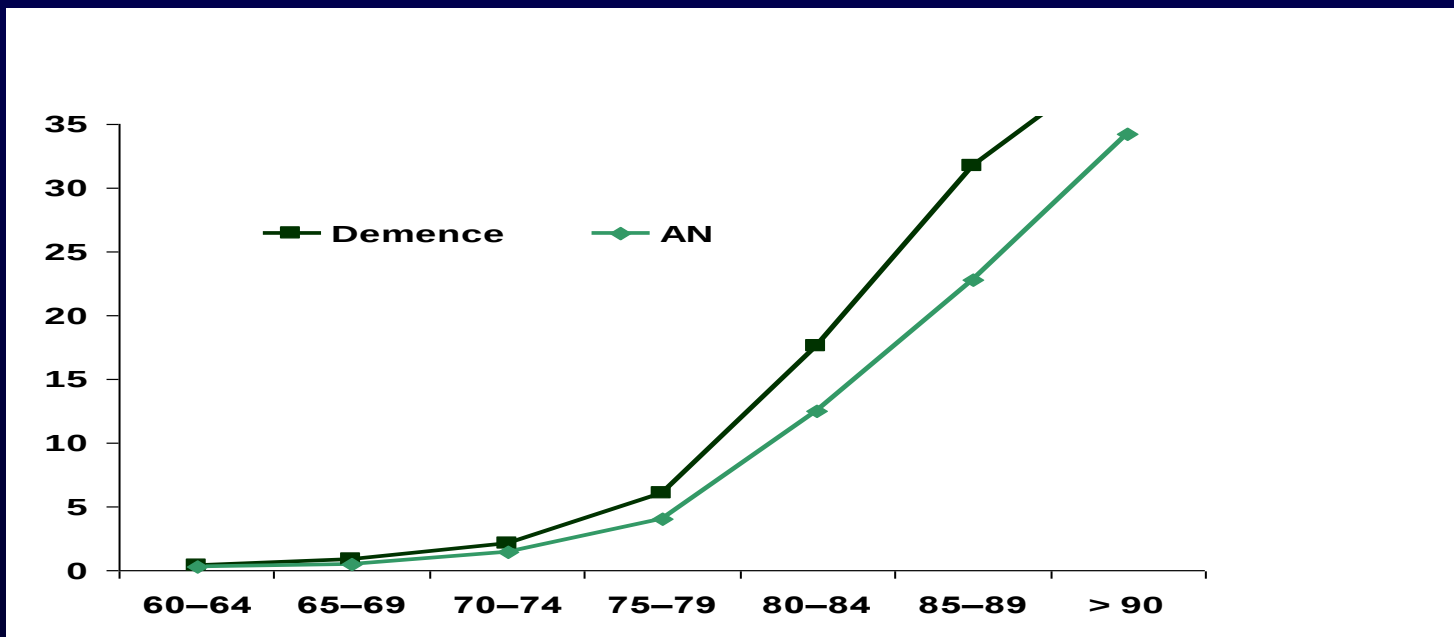


Alzheimerova choroba - srovnání

- 35.6 milionů celosvětově 2010
- 220.5 milionů, Diabetes 2004
- 54 milionů, Angina pectoris 2004
- 33.3 milionů, AIDS/HIV 2009
- 15.3 milionů, Cévní mozkové příhody 2002
- 13.7 milionů, Tuberkulóza 2006
- 5.2 milionů, Parkinsonova nemoc 2004

A bude ještě častější!

- 35.6 milionů v roce 2010
- 65.7 milionů v roce 2030
- 115.4 milionů v roce 2050



Kdyby byla ACH zemí.....

Rank	Country	GDP (PPP) \$Million
—	World	74,264,873
—	European Union	15,170,419
—	Hong Kong	322,486
1	United States	14,657,800
2	People's Republic of China	10,085,708
3	Japan	4,309,432
4	India	4,060,392
5	Germany	2,940,434
6	Russia	2,222,957
7	United Kingdom	2,172,768
8	Brazil	2,172,058
9	France	2,145,487
10	Italy	1,773,547
11	Mexico	1,567,470
12	South Korea	1,459,246
13	Spain	1,368,642
14	Canada	1,330,272
15	Indonesia	1,029,884
16	Turkey	960,511
17	Australia	882,362
18	Republic of China (Taiwan)	821,781
19	Iran	818,653
20	Poland	721,319
21	Netherlands	676,700
22	Argentina	632,223
23	 Alzheimerova choroba	600,000
24	Thailand	584,768
25	South Africa	524,341

26	Egypt	498,176
27	Pakistan	464,711
28	Colombia	429,866
29	Malaysia	412,302
30	Belgium	392,862
31	Nigeria	374,323
32	Sweden	352,327
33	Philippines	350,279
34	Venezuela	346,973
35	Austria	330,496
36	Switzerland	325,305
37	Greece	322,555
38	Ukraine	302,679
39	Singapore	291,712
40	Vietnam	275,639
41	Peru	274,276
42	Czech Republic	260,566
43	Chile	257,546
44	Bangladesh	257,545
45	Norway	255,505
46	Algeria	252,189
47	Romania	252,173
48	Portugal	245,860
49	Israel	218,490
50	Denmark	203,159
51	Kazakhstan	193,261
52	Hungary	188,403
53	United Arab Emirates	186,908
54	Finland	185,019

Prevence demence na celospolečenské úrovni

- Národní plány boje s Alzheimerovou chorobou:
 - Norsko (2007),
 - Francie – léčba (2008)
 - Německo, Holandsko – výzkum (2008),
 - Velká Británie – efekty na zdravotní systém (2009)
 - Švédsko, Dánsko – sociální dopady (2010)
- Národní plán Alzheimer ČR – schválen vládou ČR, nutno vypracovat 2011

1 pacient

x

12 pacientů



Alois Alzheimer (1864-1915)

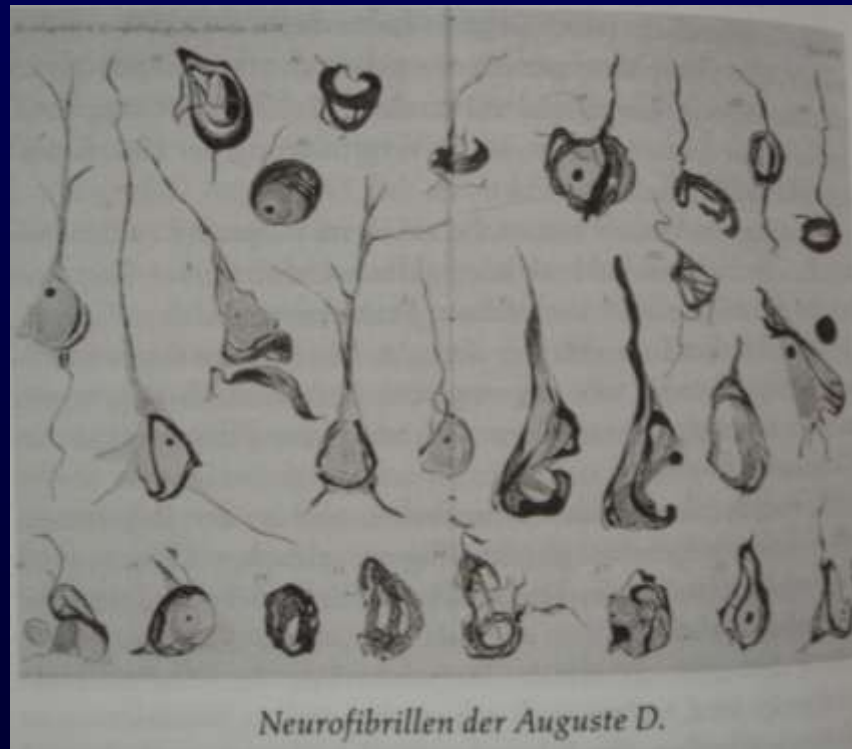


Oskar Fischer (1876 – 1942)

Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.

Allg Z Psychiat 1907;64:146-148

Plné znění této publikace na 37 sjezdu
Jihoněmeckých psychiatrů v Tübingen,
3. listopadu, 1906 **1. pacientka**

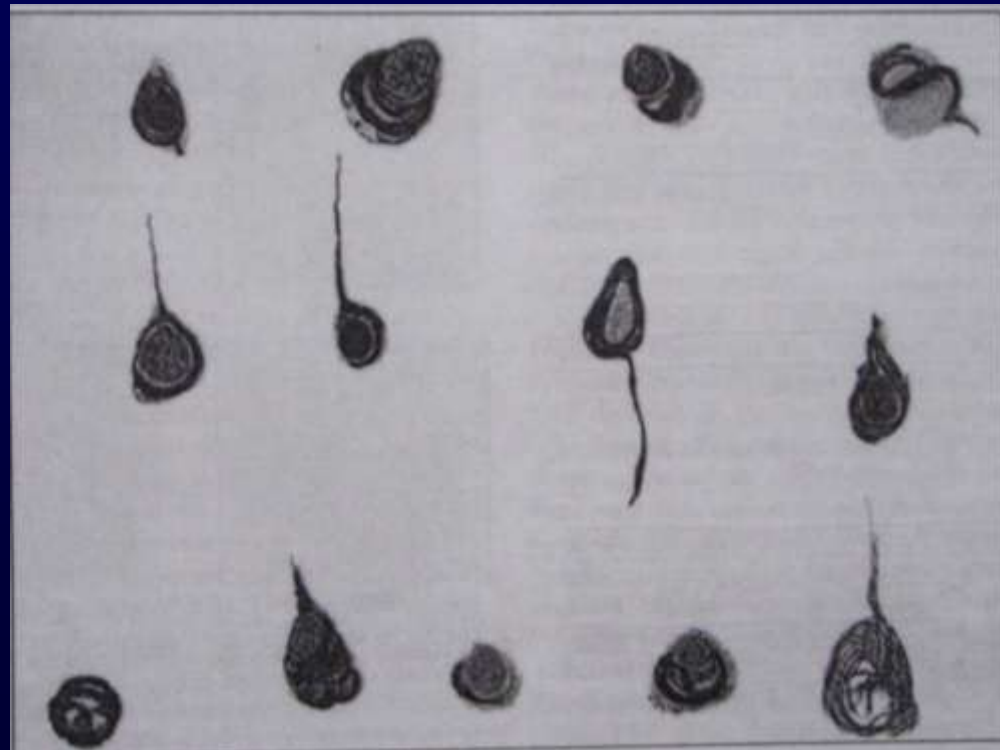


Neurofibrillen der Auguste D.

Maurer K, Maurer U. Alzheimer. Das Leben
Eines Arztes. Piper Verlag, München, 1998

Fischer O. Miliare nekrosen mit drusigen
Wucherungen der Neurofibrillen, eine
regelmässige Veränderung der Hirnrinde
bei seniler Demenz. **Monatssch Psychiat Neurol**
1907;22:361-372

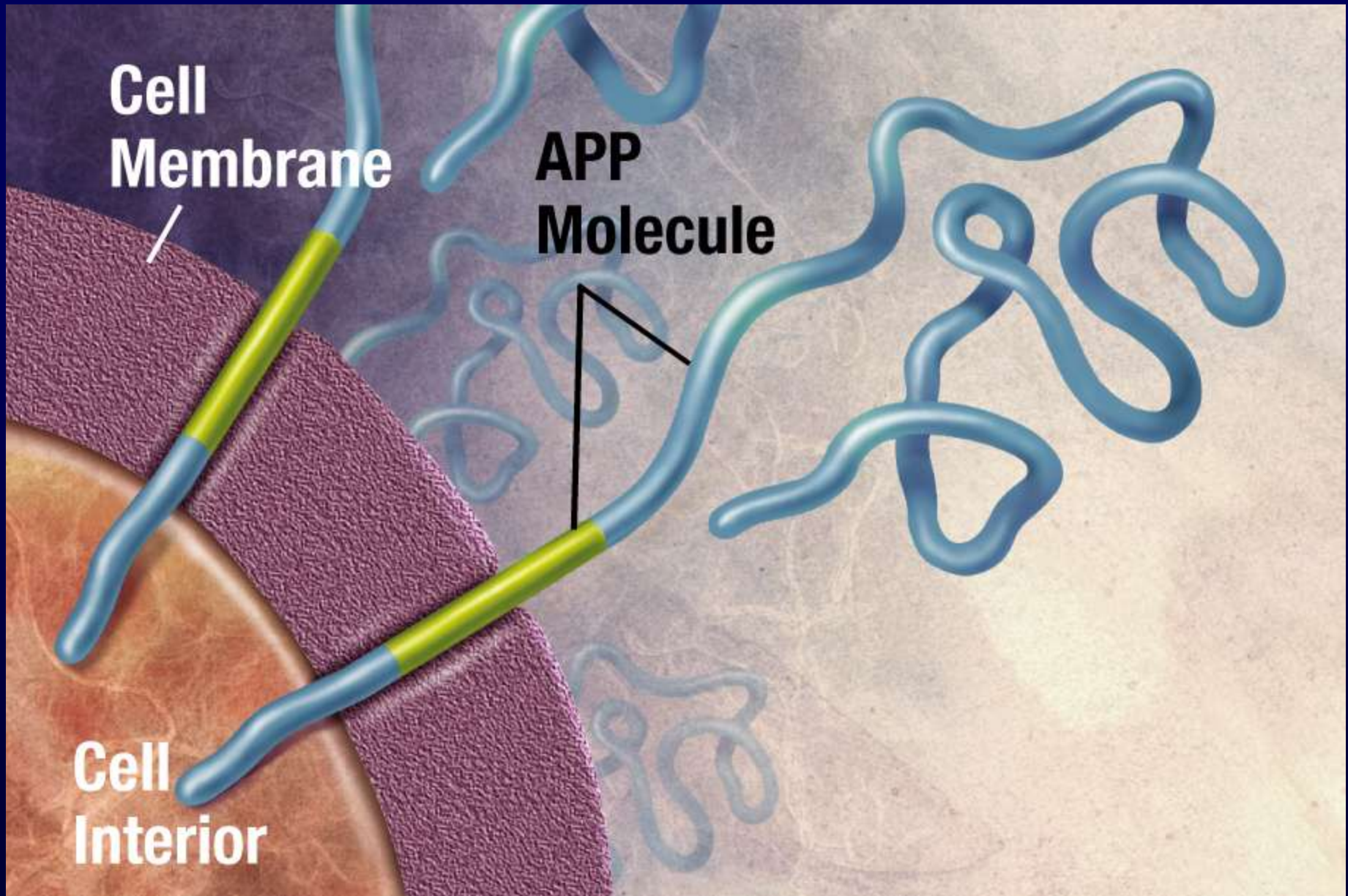
Plaky u 12 z 16 případů senilní demence.
Žádné plaky u 10 kontrol, 10 psychos
a 45 neurosyphilis

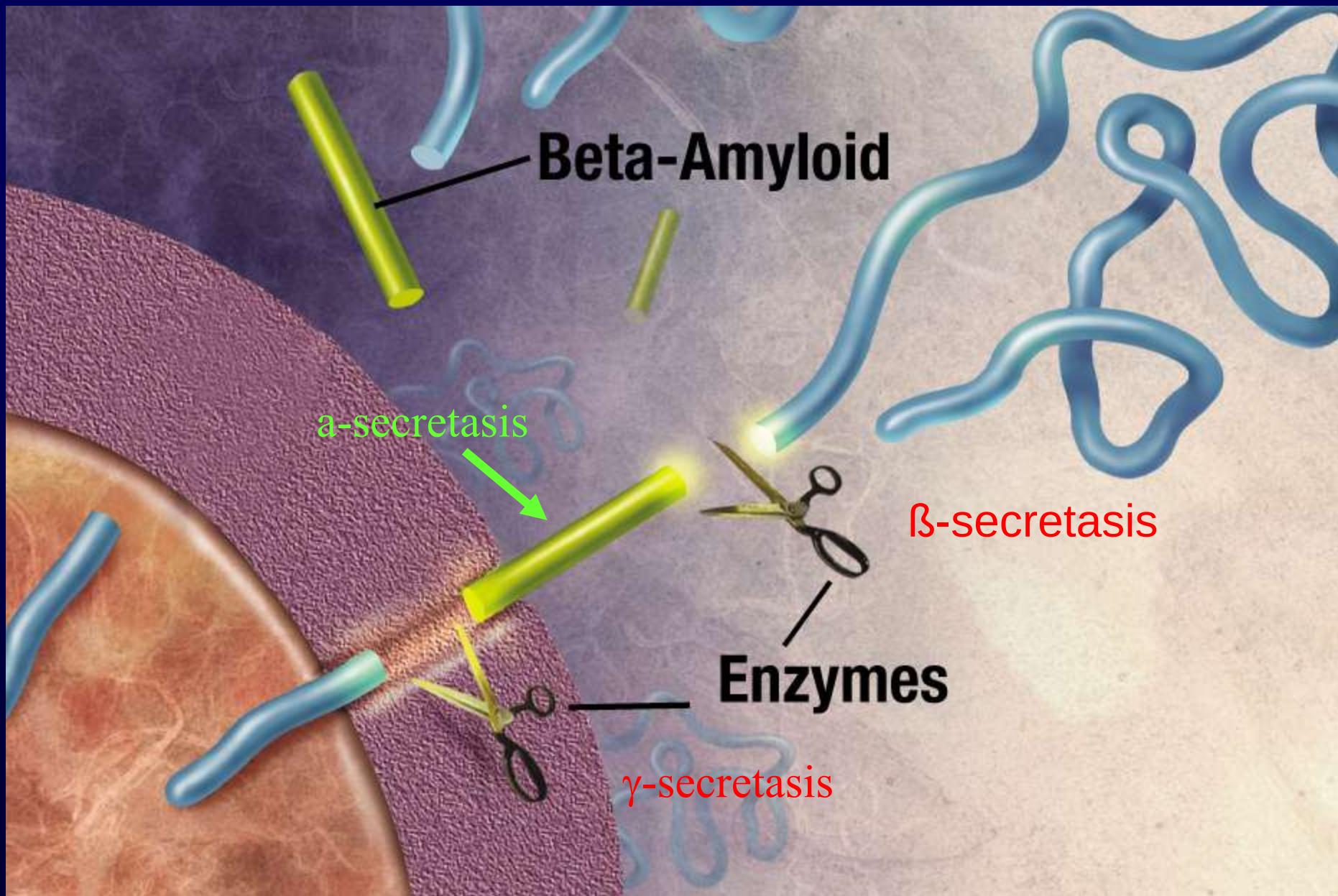


Michel Goedert. Oskar Fischer and the study
of dementia. Brain 2008.

Zkouší se anti-amyloidové postupy

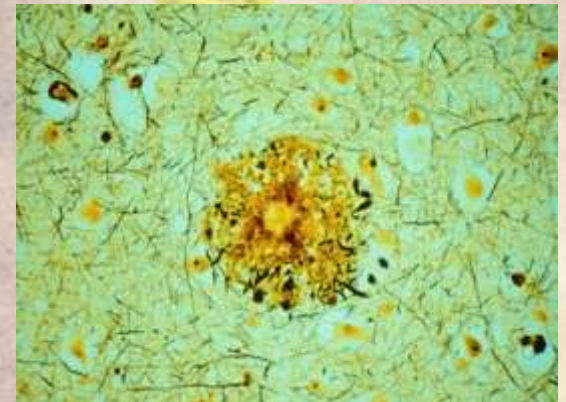
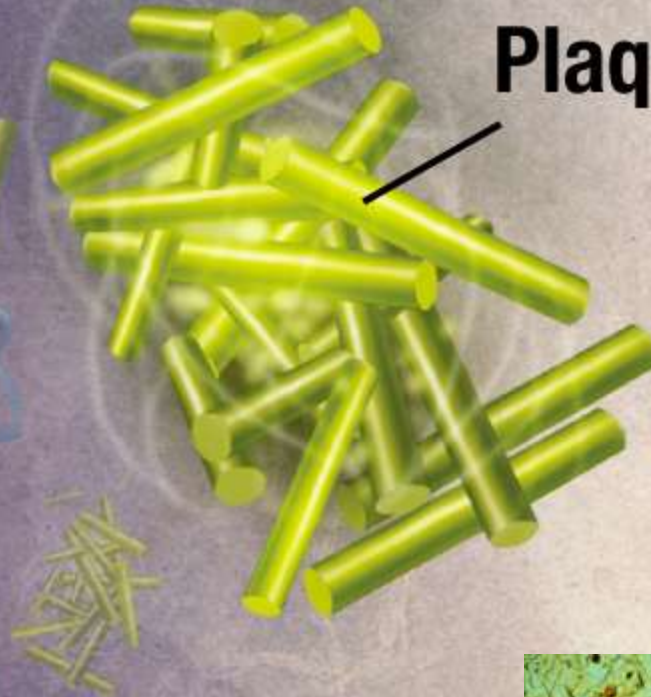
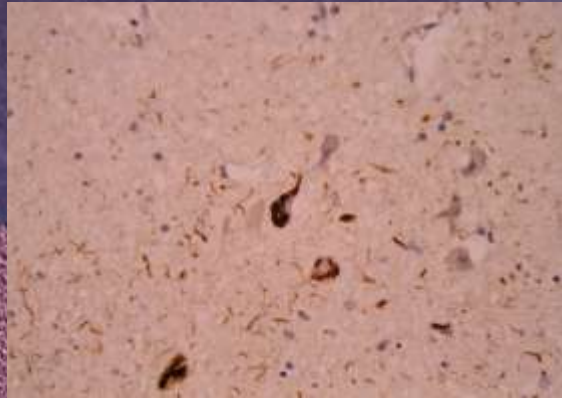
- Inhibitory gama sekretázy, beta sekretázy
- Vakcinace proti beta-amyloidu





**Tau
protein**

**Beta-Amyloid
Plaque**



Špatné léky?

Nebo kritéria a design studií?

Drug	Mechanism of Action	Stage of Development	
Tramiprosate	Direct A β binding to prevent A β aggregation	Completed Phase III/discontinued	ALZHAMED, VIVIMIND Neurochem
ACC-001	Active A β vaccination	Phase II (safety, proof of concept)	
Bapineuzumab	Anti-A β monoclonal antibodies	Phase III (efficacy in AD)	!
IgIV	Anti-A β polyclonal antibodies	Phase III (efficacy in AD)	!?
PF-04494700	RAGE Inhibitor	Phase II (safety, proof of concept)	
Tarenflurbil	γ -secretase modulator	Completed Phase III/discontinued	FLURIZAN Myriad
Semagacestat	γ -secretase inhibitor	Phase III (efficacy in AD)	Eli Lilly !!!!!!!!!!!
Rember	Tau aggregation inhibitor	Entering Phase III (efficacy in AD)	Methylene blue, TauRx Pharmaceuticals
NAP (AL-108)	Microtubule stabilizer	Phase II (safety, cognitive enhancement)	
Dimebon	Mitochondrial stabilizer	Phase III (efficacy in AD)	Pfizer, Medivation

ACH postupuje velmi pozvolně

Preklinická ACH

- Syndrom demence u pacientů s ACH předchází depozice amyloidu v mozku (o dekádu dříve)
- 20%-30% kognitivně normálních seniorů má ACH patologické změny v mozku

Prodromální ACH

- 50%-70% pacientů s MCI má ACH patologii v mozku (konverze 15% za rok)



Alzheimer's Disease Subtype of Major or Minor Neurocognitive Disorders

Proposed Revision

Rationale

Severity

DSM-IV

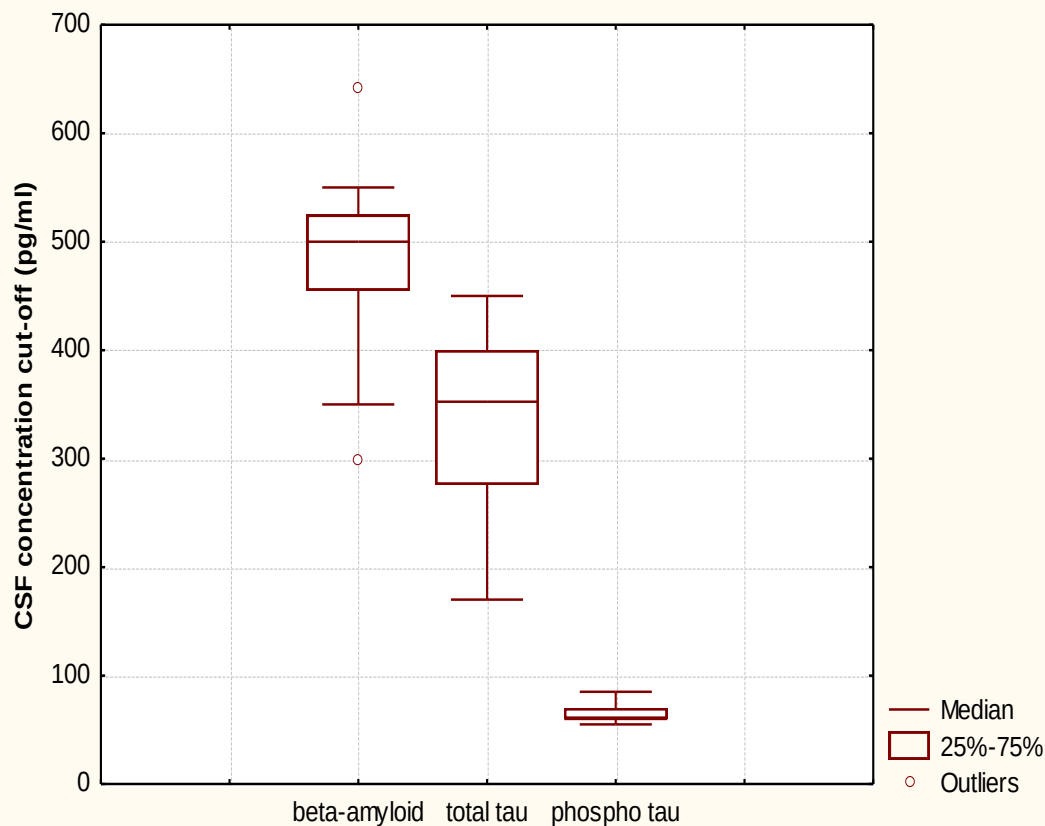
The Neurocognitive Disorders Work Group has posted the draft criteria for the Alzheimer Disease Subtype as an illustration of how they propose to organize other subtypes. They are inviting comment on the general approach. Work on other subtypes is currently in progress, and the Work Group is in consultation with various expert groups that work in those areas (e.g. vascular cognitive impairment and dementia, frontotemporal lobar degeneration, dementia with Lewy bodies, Huntington's disease, Parkinson's disease, traumatic brain injury, etc.).

Alzheimer's Disease Subtype of Major and Minor Neurocognitive Disorders

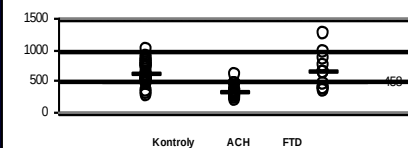
- A. **Major:** Meets criteria for Major Neurocognitive Disorder, with memory being one of the impaired domains.
Minor: Meets criteria for Minor Neurocognitive Disorder with memory impairment AND there is clear supporting evidence for the Alzheimer etiology (e.g., a positive test for a known mutation in an Alzheimer's disease associated gene), or with evolving research, documentation based on biomarkers or imaging.
- B. Early and prominent impairment in the Memory domain (rarely, other domains such as visuoconstructive perceptual domain may be prominently affected, but Alzheimer's disease would not be diagnosed without clear supporting imaging, biomarker or genetic evidence).
Major: Deficits are observed in at least one other domain, often Executive Ability, and as the disease progresses, in additional domains.
Minor: Only Memory may be affected, but deficits in Executive Abilities are common.
- C. The course is characterized by gradual onset and continuing cognitive decline
- D. Evidence from history, examination, and investigations that deficits are not wholly or primarily attributable to other disorders. However, other such disorders may coexist.

Likvor – praktické problémy!

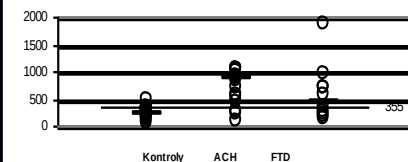
Deviations in cut-off values for beta-amyloid, total tau and phospho tau in CSF among European countries



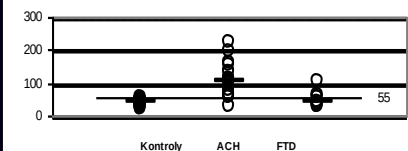
Hladina beta amyloidu
(pg/ml)



Hladina celkového tau proteinu
(pg/ml)



Hladina fosforylovaného tau proteinu
(pg/ml)



	Normy Lab 1	Normy Lab 2	Normy Lab 3
β-A	665	450 500 /70 let	458
Tau	358	149 275 /60 let	355
P-Tau	48	nemá	55

Výsledky Lab 1		Normy Lab 1	Normy Lab 2	Normy Lab 3
β-A	575			
Tau	419			
P-Tau	71.5			
		Pomalá ACH	FTD	FTD
Výsledky Lab 2				
β-A	293			
Tau	931			
P-Tau	82			
		Rychlá ACH	Pomalá ACH	Rychlá ACH

Screeningové testy na demenci



Senzitivita 80-85% dementní
vs. non-dementní

Specifická 76-80%

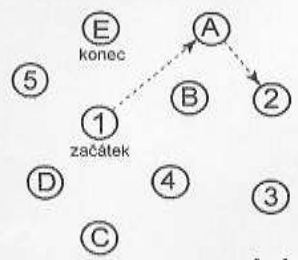
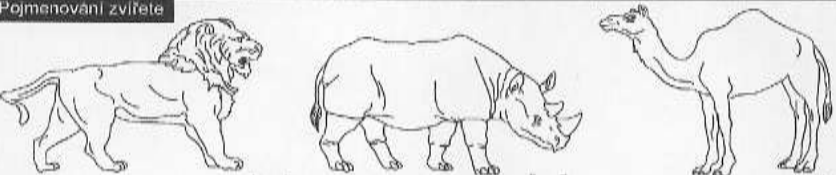
Kahle-Wroblewski et al., 2007

Nebo chcete zachytit zdarma a dříve?

MONTREALSKÝ KOGNITIVNÍ TEST (Nasreddinův test)

JMÉNO :
Vzdělání :
Pohlaví :

Datum narození :
DATUM :

Prostorová orientace / zručnost 		Okopírujte krychli ☐	Namalujte ciferník a označte 11 hodin 10 minut (3 body) ☐ kontura ☐ číslice ☐ ručičky	BODY ___/5	
Pojmenování zvířete 					___/3
Paměť Přečtěte řadu slov. Testovaný je musí opakovat. Zopakujte je ještě jednou. Po 5 minutách požádejte o opakování slov.	1. pokus 2. pokus	TVAR SAMET KOSTEL KOPRETINA ČERVENÁ	žádný bod		
Pozornost Přečtěte řadu čísel (1 za vteřinu). Testovaný je má zopakovat, jak šel za sebou. Testovaný je má zopakovat pozpátku.	[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2	___/2			
Čtení řady písmen. Testovaný musí klepnout prstem pokaždé, když uslyší A. Při 2 a více chybách nedostane žádný bod. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB	___/1				
Množina odečtů 7 od 100. 4-5 správných odečtů = 3 body / 2-3 správné = 2 body / 1 správný = 1 bod / 0 správný = 0 bod	[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65	___/3			
Řeč Opakujte po mně: Pouze vím, že je to Jan, kdo má dnes pomáhat. Když jsou v místnosti psi, kočka se vždy schová pod gauč.	[] []	___/2			
Vybavování slov: Řekněte co nejvíce slov, která začínají písmenem K, během 1 minuty.	[] _____ (N > 11 slov)	___/1			
Abstrakce Podobnost mezi např. banán-pomeranč = ovoce.	[] vlak - bicykl [] hodinky - pravítka	___/2			
Pozdější vybavení slov Vybavení slov BEZ NÁPOVĚDY	TVAR SAMET KOSTEL KOPRETINA ČERVENÁ	Body se udělí pouze BEZ NÁPOVĚDY ___/5			
Nepovinné Jedna nápověda Více nápověd					
Orientace [] datum [] měsíc [] rok [] den [] místo [] město	___/6				
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org		NORMA ≥ 26 / 30	CELKEM Přidej 1 bod všem, kteří nemají 12 leté školní vzdělání!		

Senzitivita 90%,
sepcificita 90%
Počínající ACH vs.
MCI a konroly

Nasreddine et al., 2005

EFNS guidelines, 2010

Eur J Neurol. 2010 May 5. [Epub ahead of print]

EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease.

Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttilä T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P; on Behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia.

Memory Disorders Clinic, Department of Neurology, Charles University in Prague, Second Faculty of Medicine and Motol Hospital, Prague, Czech Republic.

Abstract

Background and objectives: In 2008 a task force was set up to develop a revision of the European Federation of the Neurological Societies (EFNS) guideline for the diagnosis and management of Alzheimer's disease (AD) and other disorders associated with dementia, published in early 2007. The aim of this revised international guideline was to present a peer-reviewed evidence-based statement for the guidance of practice for clinical neurologists, geriatricians, psychiatrists, and other specialist physicians responsible for the care of patients with AD. Mild cognitive impairment and non-Alzheimer dementias are not included in this guideline. **Methods:** The task force working group reviewed evidence from original research articles, meta-analysis, and systematic reviews, published before May 2009. The evidence was classified and consensus recommendations graded (A, B, or C) according to the EFNS guidance. Where there was a lack of evidence, but clear consensus, good practice points were provided. **Results:** The recommendations for clinical diagnosis, blood tests, neuropsychology, neuroimaging, electroencephalography, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, genetic testing, disclosure of diagnosis, treatment of AD, behavioural and psychological symptoms in dementia, legal issues, counselling and support for caregivers were all revised as compared with the previous EFNS guideline. **Conclusion:** A number of new recommendations and good practice points are made, namely in CSF, neuropsychology, neuroimaging and reviewing non-evidence based therapies. The assessment, interpretation, and treatment of symptoms, disability, needs, and caregiver stress during the course of AD require the contribution of many different professionals. These professionals should adhere to these guideline to improve the diagnosis and management of AD.

PMID: 20482600 [PubMed - as supplied by publisher]

Primární prevence

U kognitivně normálních osob

Rizikové faktory

- neovlivnitelné (věk, pohlaví, genotyp, malá hlava, ApoE4),
- potenciálně ovlivnitelné (hypertenze, kouření, diabetes, fibrillace síní, obezita, úrazy hlavy, nižší vzdělání)
- Hypertenze metanalýza - snížení rizika.
Jak dlouho užívat? Rozvinutá ACH?

Protektivní faktory

NSA, vzdělání, strava, fyzická, sociální, intelektuální aktivita
statiny – nejsou dostatečné důkazy (meta-analysis)

estrogen + progestin – dokonce zvýšené riziko (“Women’s Health Initiative Memory Study”) – TIMING HYPOTHESIS (++,+,-)

– ginkgo - GEM studie neprokázala efekt x GUIDAGE ano

McGuinness B et al.. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, 15;(2):CD003160., Shumaker SA et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and MCI in postmenopausal women: Women’s Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291:2947-58. Peters R et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:683-9.

ACH - ovlivnění

- Normální stárnutí – (žádné příznaky)
 - *Ovlivnění rizikových faktorů*
- ACH patologie není

- Preklinická ACH – (žádné příznaky)
primární prevence

- Prodromální ACH (MCI syndrom)
sekundární prevence

Plně rozvinutá ACH (syndrom demence)

léčba rozvinuté ACH (zatím jen symptomatická)

ACH
patologie
přítomna

Prevence ACH – „zdraví senioři“

3 populace

```
graph TD; A[3 populace] --> B[Nikdy se u nich nerozvine ACH]; A --> C[ACH se časem rozvine, ale zatím ne změny na mozku]; A --> D[ACH patologie v mozku již přítomna (preklinická ACH)]; E[Snižují statistickou sílu prokázat rozdíl mezi placebem a lékem ve studiích] --> B;
```

Nikdy se u nich
nerozvine ACH

ACH se časem
rozvine, ale zatím ne
změny na mozku

ACH patologie v
mozku již přítomna
(preklinická ACH)

Snižují statistickou sílu prokázat rozdíl
mezi placebem a lékem ve studiích

Prevence ACH – „zdraví senioři“



Prevence ACH – „zdraví senioři“



EGb 761 v prevenci – nové informace!

- **GEM STUDY**

- **Primární prevence** všechny typy demence, dobrovolníci bez nebo s poruchami paměti
- 5 US center (telefonní vísity)
- Follow up: každých 6 měsíců (telefon, pečovatel), risks of bias
- Heterogenní populace, 54% mužů, velmi vzdělaní lidé!
- NEVYŠLO TO!

- **GUIDAGE studie**

- **Sekundární prevence**
ACH - u pacientů se subj. problémy s pamětí
- 25 memory clinics Francie
- Follow up: každé 3 měsíce PL, a 1x ročně memory clinic
- Homogenní populace (33% mužů)
- Není předepsaný design
- Vymysleli si vlastní cíl, který nesplnili, ale po 4 letech 3 vs. 6 procent

Hra statistiků nebo zdravý selský rozum?

<u>Treatment effect</u> Hazard ratio	<u>Constant</u> Always 0.6	<u>Large then none</u> 0.4 up to mid- time then 1	<u>None then large</u> 1 up to mid- time then 0.4
Log-rank test	p = 0.011	p = 0.012	p = 0.233
Gehan-Wilcoxon test	p = 0.015	p = 0.003	p = 0.536
Fleming-Harrington p=0, q = 3	p = 0.093	p = 0.825	p = 0.028
n = 100 per group, 10 intervals of time , Censoring : 5% per interval. Hazard rate for placebo: 10% per interval.			

Snížení prevalence ACH tím že oddálíme nástup onemocnění

Efficacy (%)	RR	Delay	AD saved (n)	\$ saved
0	1	-	-	-
5	0,95	6 months	100 000	0,5 billion
10	0,90	1 yr	210 000	10 billion
25	0,75	2 yrs	570 000	27 billion
50	0,50	5 yrs	1 115 000	52 billion

The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment

New Evidence From the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study

Françoise Forette, MD; Marie-Laure Seux, MD; Jan A. Staessen, MD, PhD; Lutgarde Thijs, MSc; Marija-Ruta Babarskiene, MD; Speranta Babeanu, MD; Alfredo Bossini, MD; Robert Fagard, MD; Blas Gil-Extremiera, MD; Tovia Laks, MD; Zhanna Kobalava, MD; Cinzia Sarti, MD; Jaakko Tuomilehto, MD; Hannu Vanhanen, MD; John Webster, MD; Yair Yodfat, MD; Willem H. Birkenhäger, MD; for the Syst-Eur Investigators

Background: After the double-blind, placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial ended in February 1997, randomized patients were offered active study medication for a further period of observation.

Objective: To refine the estimates of the long-term effects of antihypertensive therapy on the incidence of dementia.

Methods: Eligible patients had no dementia and were at least 60 years old. Their systolic blood pressure at entry was 160 to 219 mm Hg, with diastolic blood pressure below 95 mm Hg. Antihypertensive therapy was started immediately after randomization in the active treatment group, but only after termination of the double-blind trial in the control patients. Treatment consisted of nitrendipine (10-40 mg/d), with the possible addition of enalapril maleate (5-20 mg/d), hydrochlorothiazide (12.5-25 mg/d), or both add-on drugs.

Results: Median follow-up increased from 2.0 years in the double-blind trial to 3.9 years overall. The incidence of dementia doubled from 32 to 64 cases, 41 of whom had Alzheimer disease. Throughout follow-up, sys-

tolic/diastolic blood pressure was 7.0/3.2 mm Hg higher in the 1417 control patients than in the 1485 subjects randomized to active treatment. At the last examination, the blood pressure difference was still 4.2/2.9 mm Hg; 48.1%, 26.4%, and 11.4% of the control patients were taking nitrendipine, enalapril, and/or hydrochlorothiazide, whereas in the active treatment group these proportions were 70.2%, 35.4%, and 18.4%, respectively. Compared with the controls, long-term antihypertensive therapy reduced the risk of dementia by 55%, from 7.4 to 3.3 cases per 1000 patient-years (43 vs 21 cases, $P < .001$). After adjustment for sex, age, education, and entry blood pressure, the relative hazard rate associated with the use of nitrendipine was 0.38 (95% confidence interval, 0.23-0.64; $P < .001$). Treatment of 1000 patients for 5 years can prevent 20 cases of dementia (95% confidence interval, 7-33).

Conclusion: The extended follow-up of Syst-Eur patients reinforces the evidence that blood pressure-lowering therapy initiated with a long-acting dihydropyridine protects against dementia in older patients with systolic hypertension.

Sekundární prevence ACH

- Prevence rozvoje ACH u nedementních osob, které ale mají MCI (prodromální ACH)
- Aspirin a vitamin E – ne
- Inhibitory acetylcholinesterázy
 - meta-analýza 8 studií se všemi třemi IACH, 16 týdnů – 3 roky.
 - primární cíle ani v jedné nesplněny a u většiny negativní i sekundární cíle (I).
- Nelze doporučit, MCI je ale heterogenní skupina!

EFNS guidelines - souhrn

- **Primární prevence:** žádný lék nemá dost důkazů, ChEIs, vitamin E, ginkgo and oestrogeny by se neměly používat u MCI (Level A).
- **Mírná, střední, těžká ACH:** donepezil, galantamine, rivastigmine (přínos rovněž na BPSD, vážit rizika (Level A).
- **Střední a těžká ACH:** memantine (Level A) na kognitivní i nekognitivní, (agitovanost a bludy odpovídají lépe - Level B).
- Aspirin neužívat v léčbě ACH (Level A), ale vhodný pro prevenci kardiovaskulárních komorbidit.
- Vitamin E neužívat v léčbě ACH (Level A).
- Důkazy že nefungují: anti-inflammatory drugs, nootropika (piracetam, nicergoline), selegiline, oestrogens, pentoxifylin, statiny (Level A)
Nedostatečné důkazy Cerebrolysin v léčbě i prevenci ACH
- Egb 761 stále ve hře
- Zvážit kognitivní stimulaci a rehabilitaci u mírné a střední ACH.
- Pracovní terapie zlepšuje soběstačnost a nároky na péči (Level B).

závěr

- ACH pozvolně progredující, velmi časté a drahé onemocnění
- Primární prevence u preklinické ACH = nemají klinické příznaky, ale mají rizikové faktory nebo již i amyloid v mozku
- Sekundární prevence u prodromální ACH (= syndrom MCI) není level A evidence, EGb 761 – stále ve hře, zdravý selský rozum
- Je nutné změnit design studií, falešně negativní výsledky
- Zřejmě nutné změnit patentovou ochranu
- Snaha měnit kritéria – x praktické problémy s likvorem