

# Terapie Alzheimerovy nemoci

současnost a pohledy do budoucna

---

Robert Rusina  
Neurologická klinika IPVZ  
Fakultní Thomayerova nemocnice  
Praha

# Postupy a naděje v poslední dekádě

# Nefarmakologické postupy

---

Memory training

Reminiscenční terapie

Reality orientation

Lifestyle approach

Hudební a taneční terapie

Podpora pečovatелů

Rodinná terapie

ALASTAIR J.J. WOOD, M.D., *Editor*

Review Article

TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE November 25, 1999 Volume 341 Number 22

RICHARD MAYEUX, M.D., AND MARY SANO, PH.D.

## Vitamín E, Selegilin

není signifikantní rozdíl v  
ADAS skóre vůči placebu

oddálí institucionalizaci  
o 6–8 měsíců

## Pentofyllin, Ginkgo

CGIC nezměněn ve srovnání  
s placebem

**zlepšení o 2–3 ekvivalentu  
ADAS**

# Inhibitory acetylcholinesterázy

---

Zlepšení ADAS skóre o 1,9-5,4%

Skóre CGIC/CIBIC zlepšeno o 4-6%

# Memantin

---

NMDA receptor

Indikace střední a těžká fáze AN

Účinný u pokročilé AN  
MMSE  $\leq 10$

# Terapie – kognitiva

---

časná stadia AN – ovlivnění kognice  
(inhibitory acetylcholinesterázy)

pozdní stadia AN – ovlivnění poruch chování a soběstačnosti  
(inhibitory acetylcholinesterázy, memantin)

# Terapie – kognitiva

---

časná stadia AN – ovlivnění kognice

(inhibitory acetylcholinesterázy)

pozdní stadia AN – ovlivnění poruch chování a soběstačnosti

(inhibitory acetylcholinesterázy, memantin)

~~piracetam~~



# Kontroverze

---

„AD2000“ – 565 pacientů, 3 roky, časté přerušení léčby

rozdíly malé, funkční a kognitivní skóre lepší v léčené skupině  
po skončení 2 let neovlivnily institucionalizaci, ani progresi

MCI: donepezil a vitamin E, 700 pacientů - 3 roky

vit E žádný efekt  
donepezil – pokles progresi do AN v prvních 12 měsících, efekt vymizel na konci 2. roku

**NICE: nezpochybňují účinnost kognitiv, ale náklady**

# Nesteroidní antirevmatika

---

Prospektivní studie:

Indometacin stabilizoval kognitivní funkce  
(6 měsíční studie, častá předčasná ukončení)

Dvojitě slepá randomizovaná studie s rofecoxibem po dobu 12 měsíců bez prokázání zpomalení progresu AN

# Hormonální substituce po menopauze

---

Její podávání z hlediska prevence AN užitečné

Její podávání **jen** z důvodů prevence AN je neodůvodněné

Vhodné načasování ani délka terapie nejsou zatím jednoznačně určeny

# Statiny

---

Cholesterol významný v regulaci tvorby A $\beta$

Snižování hladiny cholesterolu redukuje riziko AN

Nositelé ApoE4 mají vyšší riziko rozvoje AN

Podávání statinů – možnost prevence AN?

– slibné, ale bez opory větší randomizované studie

# Alzheimerova nemoc a diabetes

---

snížený glukózový metabolismus u AN

nadbytečný inzulín zvyšuje tvorbu  $\beta$ -amyloidu  
a parametry zánětu (efekt dále zhoršován věkem a  
obezitou) – „diabetes typu 3“

klinické studie s rosiglitazonem – nebyly splněny primární  
cíle...

**Trendy 2011**

# Trendy 2011

---

- 1) Zatím žádná nová molekula v dohledu

# Trendy 2011

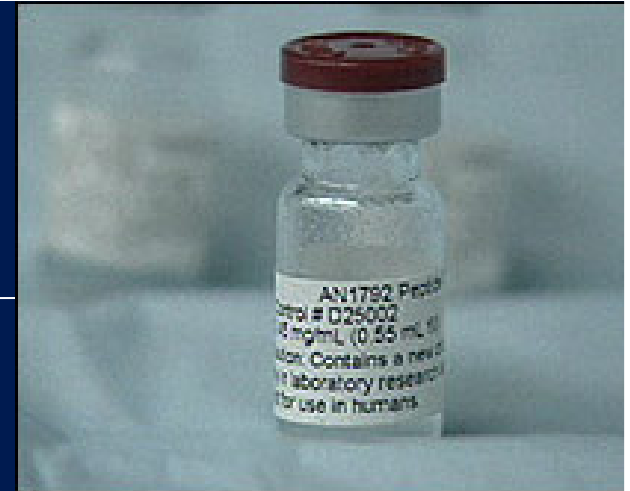
---

- 1) Zatím žádná nová molekula v dohledu
- 2) Probíhají rozsáhlejší studie – IVIg, vakcinace



# Vakcinace

imunizace A $\beta$ -42 peptidem:  
méně plak, zlepšení kognice



klinická studie (IIB) ukončena 2002 (encefalitidy)

nová generace vakcín 2010

# Intravenozní imunoglobuliny

IV immunoglobulin is associated with a reduced risk of Alzheimer disease and related disorders

H. Fillit, MD  
G. Hess, MD  
J. Hill, PhD  
P. Bonner, PharmD  
C. Toso, PharmD

#### ABSTRACT

**Objective:** To compare the incidence of Alzheimer disease and related disorders (ADRD) in patients treated with IV immunoglobulin (IVIg) for non-Alzheimer disease (AD) indications vs untreated controls.

**Methods:** This retrospective case-control analysis used medical claims for patients  $\geq 65$  years old

#### SHORT REPORT

Intravenous immunoglobulins containing antibodies against  $\beta$ -amyloid for the treatment of Alzheimer's disease

R C Dodel, Y Du, C Depboylu, H Hampel, L Frölich, A Haag, U Hemmeter, S Paulsen, S J Teipel, S Brettschneider, A Spottke, C Nölker, H J Möller, X Wei, M Farlow, N Sommer, W H Oertel

See Editorial Commentary, p 1374

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1472-1474. doi: 10.1136/jnnp.2003.033399

ELSEVIER

Neurobiology of Aging 30 (2009) 1728-1736

[www.elsevier.com/locate/neuaging](http://www.elsevier.com/locate/neuaging)

18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease

Norman R. Relkin<sup>a</sup>, Paul Szabo<sup>a,b</sup>, Basia Adamiak<sup>a</sup>, Tuna Burgut<sup>a</sup>, Carmen Monthe<sup>a</sup>, Richard W. Lent<sup>c</sup>, Steven Younkin<sup>d</sup>, Linda Younkin<sup>d</sup>, Richard Schiff<sup>e</sup>, Marc E. Weksler<sup>b,\*</sup>

## SHORT REPORT

# Intravenous immunoglobulins containing antibodies against $\beta$ -amyloid for the treatment of Alzheimer's disease

R C Dodel, Y Du, C Depboylu, H Hampel, L Frölich, A Haag, U Hemmeter, S Paulsen, S J Teipel, S Brettschneider, A Spottke, C Nölker, H J Möller, X Wei, M Farlow, N Sommer, W H Oertel

See Editorial Commentary, p 1374

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**:1472–1474. doi: 10.1136/jnnp.2003.033399

**Table 1** Clinical characterisation of included patients

	Age	Sex	Disease duration (y)	Antidementia medication	Duration of treatment (months)
Patient 1	64	Male	4	Donepezil 10 mg	41
Patient 2	55	Female	2	Donepezil 10 mg	22
Patient 3	62	Female	4	Donepezil 10 mg	38
Patient 4	56	Male	5	Rivastagmine 12 mg	49
Patient 5	55	Male	3	Donepezil 10 mg	32

**Table 3** Results of the neuropsychological testing

	ADAS-cog*		MMSE		Visuoconstruction†	
	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months
Patient 1	34	32	16	20	25	50
Patient 2	23.3	16.3	23	25	50	75
Patient 3	47	41	11	12	0	25
Patient 4	23.6	20.3	25	26	100	100
Patient 5	29	29	22	22	75	75

\*Lower values indicate better performance; †Values are the percentage of correct drawn copies. MMSE, Mini-Mental State Examination.

# Dodel et al.

---

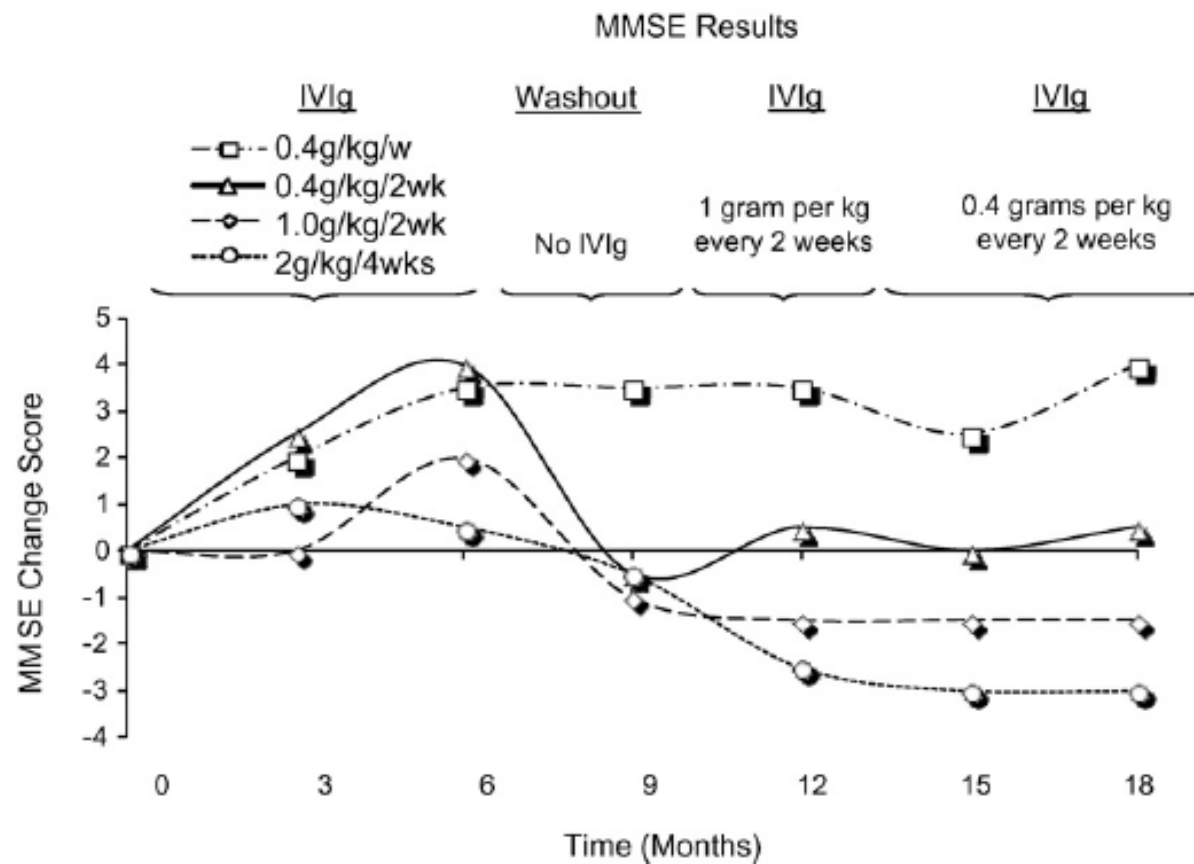
Studie pouze na 5 pacientech  
Donepezil u 4 pacientů  
Rivastagmin u 1 pacienta

Při malém počtu dat vynikne citlivost na vyloučení jednoho pacienta

Je třeba opatrnosti při posuzování účinku z této studie

## 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease

Norman R. Relkin<sup>a</sup>, Paul Szabo<sup>a,b</sup>, Basia Adamiak<sup>a</sup>, Tuna Burgut<sup>a</sup>, Carmen Monthe<sup>a</sup>, Richard W. Lent<sup>c</sup>, Steven Younkin<sup>d</sup>, Linda Younkin<sup>d</sup>, Richard Schiff<sup>e</sup>, Marc E. Weksler<sup>b,\*</sup>



# Relkin et al

Sledování změn MMSE pouze na 8 pacientech

Pacienti uspořádání po dvojicích podle dávkování

Studie doporučuje dávkování 0,4 g/kg jeden týden

Pro každé dávkování máme pouze 2 pacienty, takže výsledek testů je třeba brát se značnou rezervou

# IV immunoglobulin is associated with a reduced risk of Alzheimer disease and related disorders

H. Fillit, MD  
G. Hess, MD  
J. Hill, PhD  
P. Bonnet, PharmD  
C. Toso, PharmD

## ABSTRACT

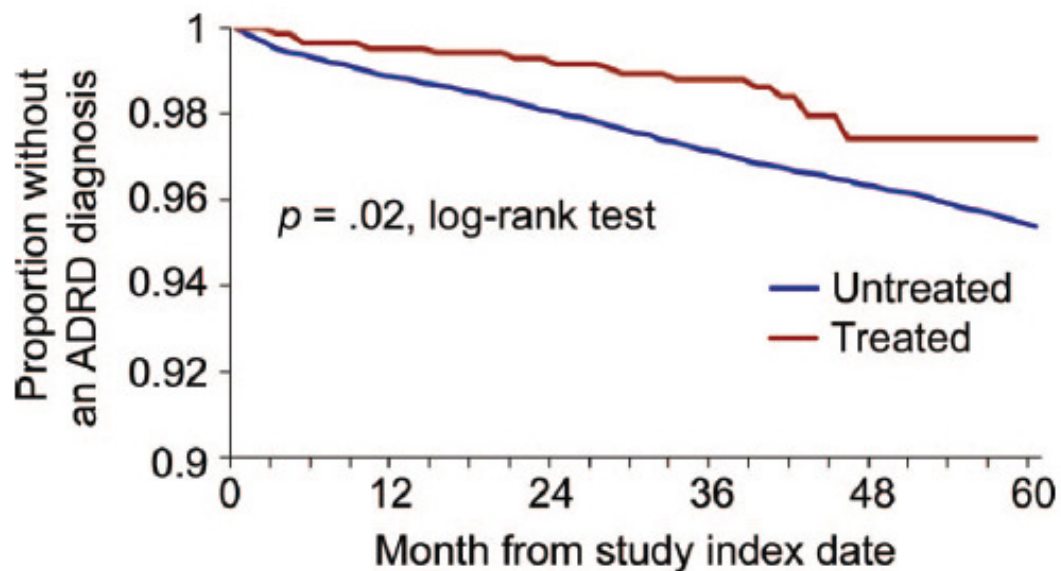
**Objective:** To compare the incidence of Alzheimer disease and related disorders (ADRD) in patients treated with IV immunoglobulin (IVIg) for non-Alzheimer disease (AD) indications vs untreated controls.

**Methods:** This retrospective case-control analysis used medical claims for patients  $\geq 65$  years old

*Neurology*® 2009;73:180-185

„Podávání IVIg v minulosti je spojeno s nižším rizikem rozvoje Alzheimerovy nemoci u pacientů v této studii“

Kaplan-Meier survival analysis: Percent of IV immunoglobulin-treated cases and untreated controls remaining without an Alzheimer disease and related disorders (ADRD) diagnosis over time



# Fillit et al.

**Table 1** Most frequent diagnoses on medical claims for IV Immunoglobulin

ICD-9-CM diagnosis code	Diagnosis description	Patients with diagnosis	
		No.	%
279.0	Deficiency of humoral immunity	355	41.9
204.1	Lymphoid leukemia, chronic	254	30.0
287.3	Primary thrombocytopenia	161	19.0
202.8	Other lymphomas	89	10.5
357.8	Chronic inflammatory demyelinating polyneuritis	84	9.9
V58.1	Chemotherapy	83	9.8
287.5	Thrombocytopenia, unspecified	60	7.1
285.9	Anemia, unspecified	40	4.7
203.0	Multiple myeloma	36	4.3
285.2	Anemia in chronic illness	26	3.1



# Nežádoucí účinky IVIg

---

Cefalea – ve 30% případů

Vážné NÚ s nutností vysazení léčby v asi 4% :

trombóza jugulární žíly thrombosis of the jugular vein

alergie

stenokardie

Laboratorní parametry (non relevantní):

leucocyty, erytrocyty, hemoglobin, AST, ALT

# Trendy 2011

---

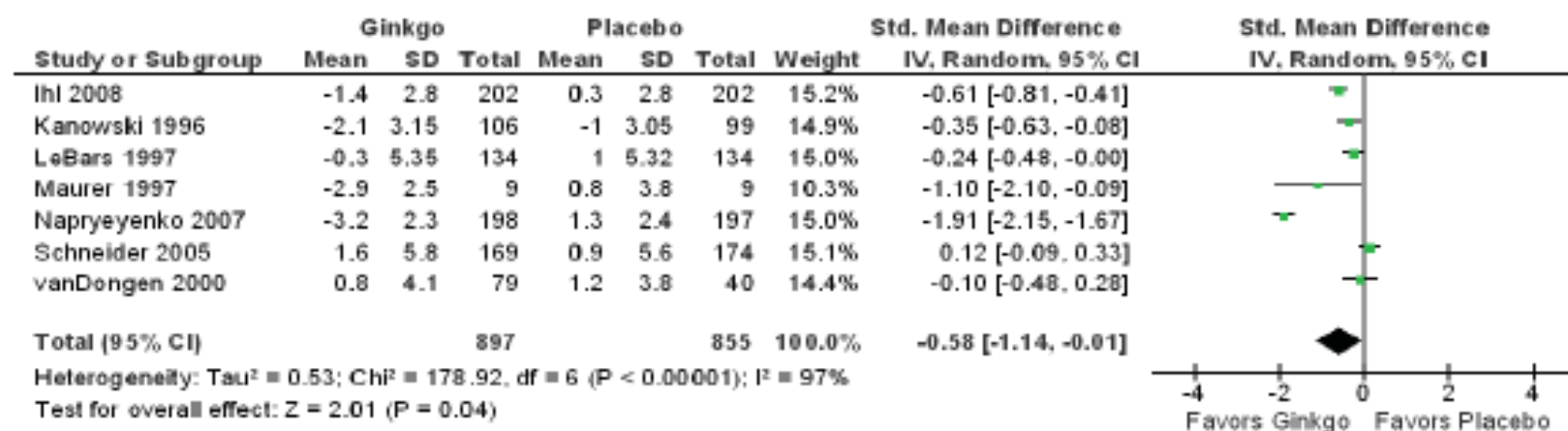
- 1) Zatím žádná nová molekula v dohledu
- 2) Probíhají rozsáhlejší studie – IVIg, vakcinace
- 3) Ginkgo opět ve hře

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis

Stefan Weinmann<sup>1\*</sup>, Stephanie Roll<sup>1</sup>, Christoph Schwarzbach<sup>2</sup>, Christoph Vauth<sup>2</sup>, Stefan N Willich<sup>1</sup>



ADAS-cog=Alzheimer's disease Assessment Scale cognitive subscale; ITT=intent-to-treat;  
 LOCF=last observation carried forward; SD=standard deviation; SKT=Syndrom Kurz-Test; 95%  
 CI=95% confidence interval.

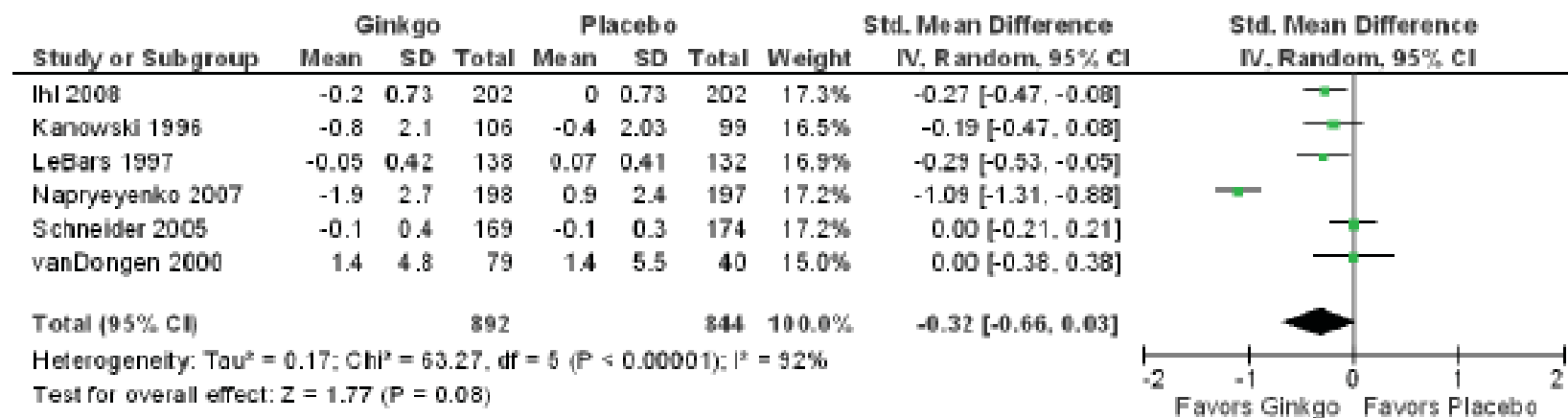
Figure 2 ITT/LOCF change scores for cognition outcomes (ADAS-cog, SKT) by individual trial and pooled standardized mean difference compared with placebo.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis

Stefan Weinmann<sup>1\*</sup>, Stephanie Roll<sup>1</sup>, Christoph Schwarzbach<sup>2</sup>, Christoph Vauth<sup>2</sup>, Stefan N Willich<sup>1</sup>

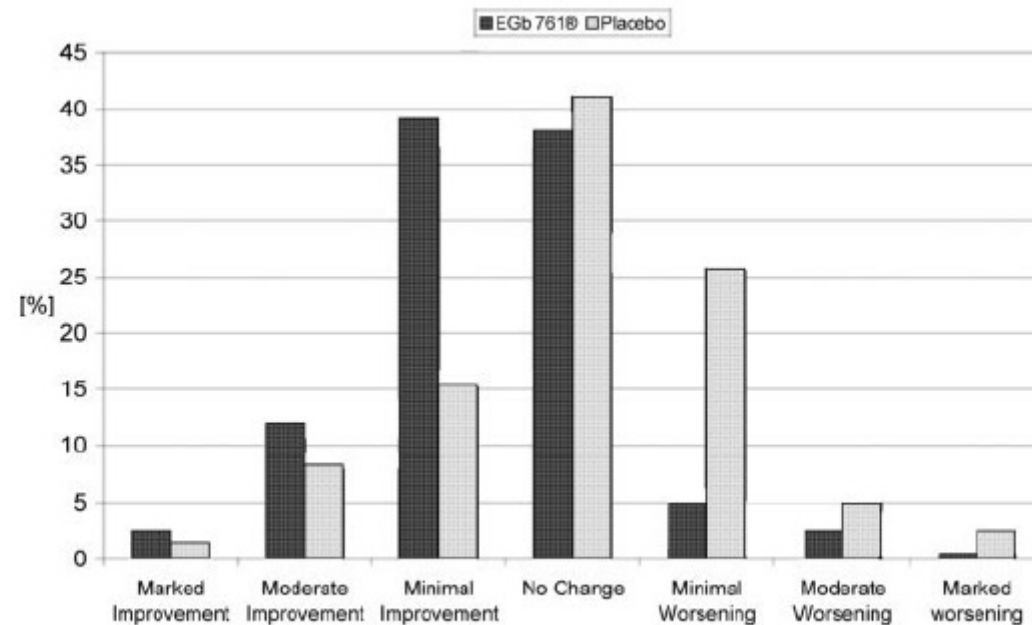


ITT=intent-to-treat; LOCF=last observation carried forward; SD=standard deviation; 95% CI=95% confidence interval.

Figure 3 ITT/LOCF change scores for activities of daily living outcomes by individual trial and pooled standardized mean difference compared with placebo.

## Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial

Ralf Ihl<sup>1,†</sup>, Natalia Bachinskaya<sup>2</sup>, Amos D. Korczyn<sup>3,‡</sup>, Veronika Vakhapova<sup>4</sup>, Michael Tribanek<sup>5</sup>, Robert Hoerr<sup>5</sup> and Oleksandr Napryeyenko<sup>6§</sup> on behalf of the GOTADAY Study Group



Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) categorical ratings at week 24; full analysis set ( $n = 410$ );  $p < 0.001$

# Trendy 2011

---

- 1) Zatím žádná nová molekula v dohledu
- 2) Probíhají rozsáhlejší studie – IVIg, vakcinace
- 3) Ginkgo opět ve hře
- 4) Kombinovaná terapie – IChE + memantin

# Trendy 2011

---

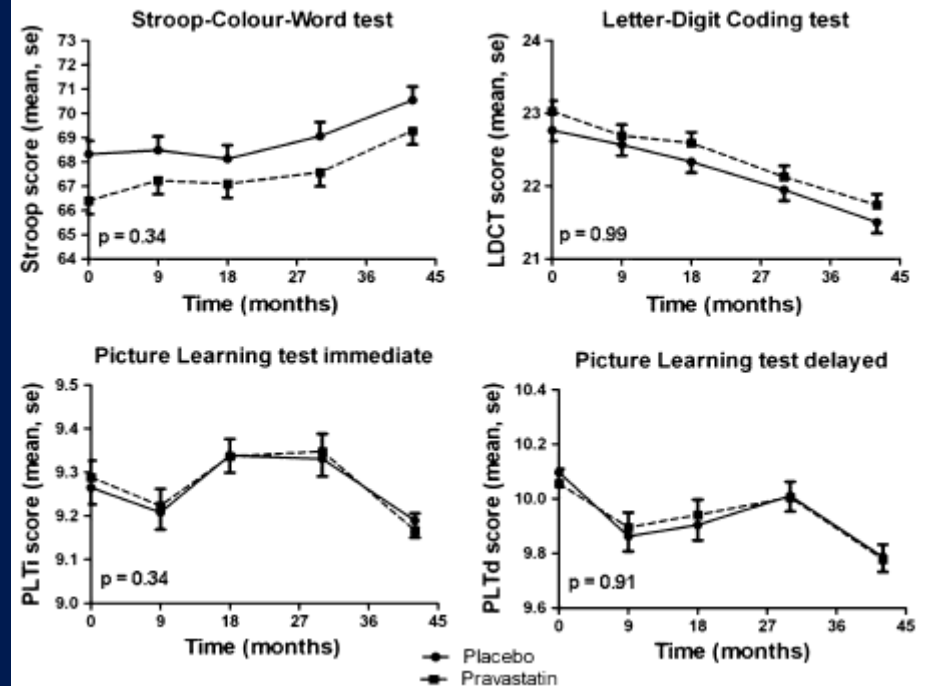
- 1) Zatím žádná nová molekula v dohledu
- 2) Probíhají rozsáhlejší studie – IVIg, vakcinace
- 3) Ginkgo opět ve hře
- 4) Kombinovaná terapie – IChE + memantin
- 5) Důraz na prevenci – studie PROSPER a VITACOG

## Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study

Stella Trompet · Peter van Vliet · Anton J. M. de Craen · Jelle Jolles · Brendan M. Buckley ·  
Michael B. Murphy · Ian Ford · Peter W. Macfarlane · Naveed Sattar · Chris J. Packard ·  
David J. Stott · Jim Shepherd · Eduard L. E. M. Bollen · Gerard J. Blauw · J. Wouter Jukema ·  
Rudi G. J. Westendorp

### PROSPER (pravastatin in the elderly at risk of vascular disease)

- 5804 pacientů
- vztah mezi D-dimery a prothrombinovými fragmenty a kognitivní deteriorací





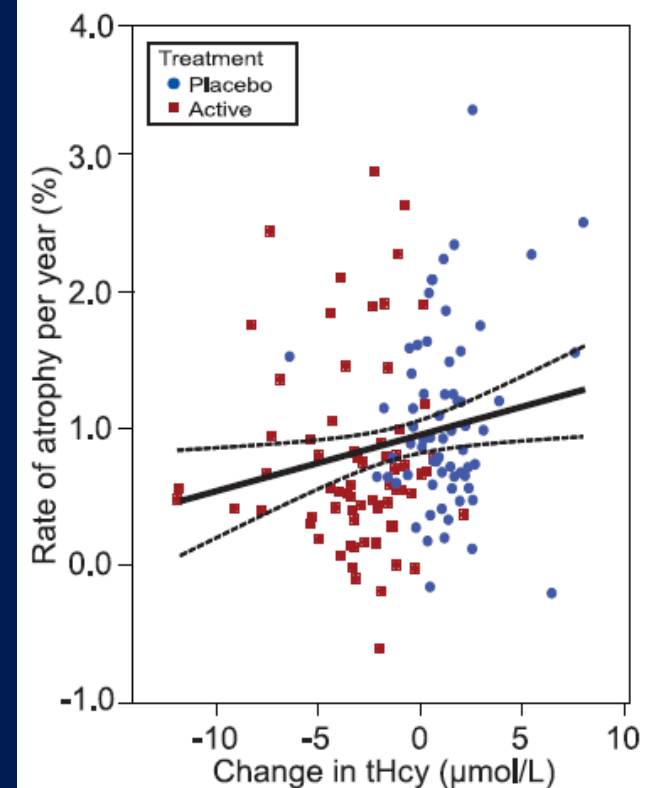
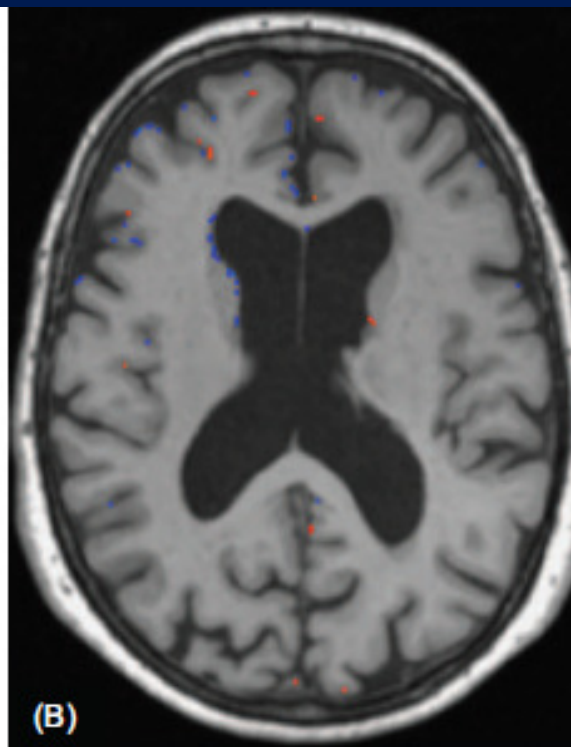
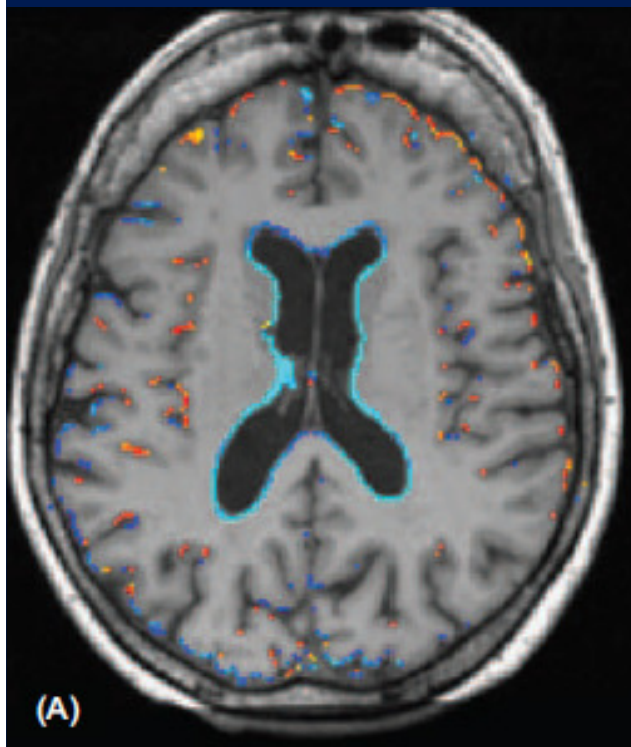
# Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial

A. David Smith<sup>1,2,\*</sup>, Stephen M. Smith<sup>3</sup>, Celeste A. de Jager<sup>1</sup>, Philippa Whitbread<sup>1</sup>, Carole Johnston<sup>1,2</sup>, Grzegorz Agacinski<sup>1</sup>, Abderrahim Oulhaj<sup>1</sup>, Kevin M. Bradley<sup>4</sup>, Robin Jacoby<sup>5</sup>, Helga Refsum<sup>1,2,6</sup>

September 2010 | Volume 5 | Issue 9 | e12244

## VITACOG

- kyselina listová, B12 – snižují hladinu homocysteinu
- 271 pacientů nad 72 let
- u MCI snižuje progresi atrofie mozku

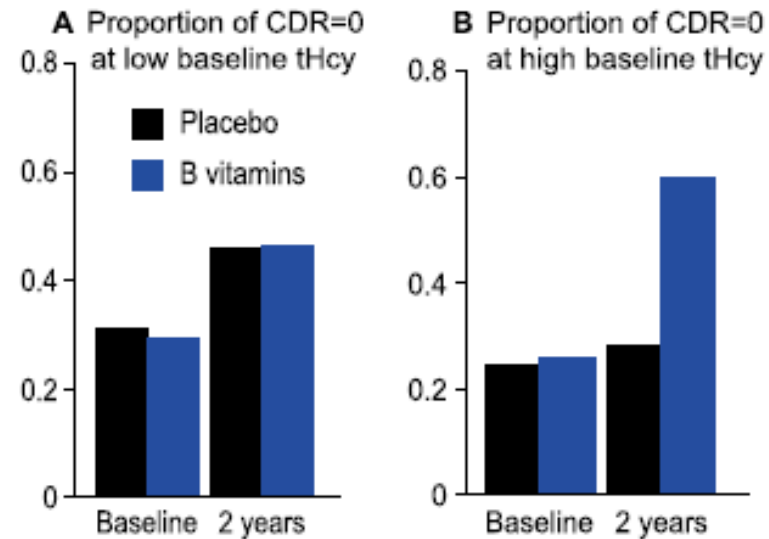


## Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial

Celeste A. de Jager<sup>1,†</sup>, Abderrahim Oulhaj<sup>1,†</sup>, Robin Jacoby<sup>2</sup>, Helga Refsum<sup>3,4</sup> and A. David Smith<sup>3</sup>

### Key points

- B-vitamin treatment over 2 years slows the decline in cognitive test performance in MCI.
- B-vitamin treatment over 2 years leads to apparent improvement in clinical status.
- These effects are mainly found only in those with a high baseline level of plasma total homocysteine ( $>11\mu\text{mol/L}$  for cognitive tests and  $>13\mu\text{mol/L}$  for clinical outcomes).



# Fyzická aktivita a riziko demence

---

1295 seniorů bez pravidelné fyzické aktivity (< 3x týdně)

445 aktivních seniorů

podobná kognitivní výkonnost i hlavní rizikové faktory (věk, pohlaví, ApoE genotyp)

V průběhu 6 let měla aktivní skupina o **40% nižší riziko demence** - až o 4 roky pozdější nástup demence ve věku kolem 80 let