



Ensayos Clínicos y Nuevos Tratamientos

Marcelo L. Berthier

Unidad de Neurología Cognitiva y Afasia

Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES)

Universidad de Málaga

Vigo, 4 de Octubre de 2008

**EVIDENCIA
CIENTÍFICA**
en

Enfermedad de Alzheimer

MANUAL DE ACTUACIÓN

Dr. Marcelo L. Berthier

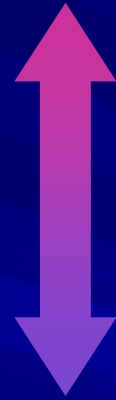
Unidad de Neurología Cognitiva y Afasia.

Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES).

Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

Nuevas Recomendaciones

Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. **Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline.** *Eur J Neurol* 2007; 14 (1), e1-e26.



Fillit HM, Doody RS, Binaso K et al. **Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in manager care.** *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4 (suppl A) S9-S24.

Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. **Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline.** *Eur J Neurol* 2007; 14 (1), e1-e26.

Tabla 3. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos asociados con demencia: guía de la European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Enfermedad de Alzheimer (EA)

En pacientes con EA, el tratamiento con I-ACE (donepezilo, galantamina, o rivastigmina) debe considerarse en el momento del diagnóstico, tomando en consideración los beneficios terapéuticos esperados y la seguridad (*Nivel A*). Las expectativas deben ser realistas para los efectos del tratamiento y los efectos adversos potenciales deben ser discutidos con el paciente y cuidadores (*punto de buena práctica*).

En pacientes con EA moderada a severa se debe considerar el tratamiento con memantina sola o combinada con un I-ACE, tomando en consideración los beneficios terapéuticos esperados y el perfil de seguridad (*Nivel A*). Las expectativas deben ser realistas para los efectos del tratamiento, y los efectos adversos potenciales deben ser discutidos con el paciente y cuidadores (*punto de buena práctica*).

Actualmente hay evidencia insuficiente para considerar el uso ginkgo biloba, drogas antiinflamatorias, nootrópicos, selegilina, estrógenos, vitamina E o estatinas en el tratamiento o prevención de la EA (*Nivel A-C*).

Demencia vascular (DV)

Los I-ACE (actualmente sólo existe evidencia para donepezilo) pueden considerarse en pacientes que cumplen criterios diagnósticos para DV leve o moderada (*Nivel B*). Las expectativas deben ser realistas para los efectos del tratamiento y los efectos adversos potenciales deben ser discutidos con el paciente y cuidadores (*punto de buena práctica*). En presencia de déficits neurológicos focales graves, la precisión del diagnóstico y los beneficios terapéuticos esperados se deben considerar cuidadosamente tomando en cuenta la posible contribución de los déficit sensorio-motores *versus* los déficits cognitivos en la discapacidad general del pacientes (*punto de buena práctica*). La evidencia para considerar el uso de memantina en pacientes con demencia vascular es insuficiente (*Nivel B*). La evidencia para considerar el uso de aspirina, ginkgo biloba, antagonistas del calcio o pentoxifilina en el tratamiento de la DV es insuficiente (*Nivel A-C*).

El manejo óptimo de los factores de riesgo vascular, incluyendo los antiagregantes plaquetarios, debe ser asegurado, no solamente en la demencia vascular, sino también en pacientes con otras demencias o con enfermedad vascular comórbida (*punto de buena práctica*).

Demencia en la enfermedad de Parkinson (DEP) y demencia con cuerpos de Lewy (DCL)

El tratamiento con I-ACE (actualmente existe evidencia para la rivastigmina) puede ser considerado en pacientes con DEP o DCL (*Nivel A*), tomando en cuenta los beneficios esperados y el perfil de seguridad. Las expectativas deben ser realistas para los efectos del tratamiento y los efectos adversos potenciales deben ser discutidos con el paciente y cuidadores (*punto de buena práctica*). La evidencia para considerar el uso de memantina en pacientes con PDD o DCL es insuficiente (*Nivel C*).

Monitorización del tratamiento con IACE y memantina

La eficacia y efectos adversos deben ser monitorizados regularmente durante el tratamiento (*punto de buena práctica*). En casos de empeoramiento rápido o pérdida aparente de la eficacia, la discontinuación del tratamiento debe ser considerada. Estos pacientes deben ser monitorizados para evaluar los efectos de la suspensión de los fármacos o el agravamiento, lo que podría indicar la reinstauración del tratamiento (*Nivel C*).

Tratamiento de otras demencias

No hay medicamentos disponibles para el tratamiento específico de otras demencias degenerativas como la degeneración lobar fronto-temporal, parálisis supranuclear progresiva, o degeneración corticobasal (*Nivel C*). Varias condiciones patológicas y enfermedades sistémicas o del sistema nervioso central pueden asociarse a demencia. El tratamiento específico debe basarse en la etiología subyacente (*punto de buena práctica*).

Recomendaciones: de tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia

Los clínicos que asisten a pacientes con demencia deben tener conocimiento de la importancia de tratar los síntomas psicológicos y conductuales y de los beneficios potenciales para el paciente y cuidador (*punto de buena práctica*). La comorbilidad somática debe ser considerada como la causa de los síntomas (*Nivel C*). Las intervenciones nofarmacológicas y farmacológicas pueden ser efectivas para los síntomas psicológicos y conductuales y deben ser aplicadas utilizando el abordaje de síntoma diana. Los beneficios a corto, mediano y largo plazo y los efectos adversos de esas intervenciones deben ser revisados regularmente (*Nivel C*). Los antipsicóticos convencionales, así como también los atípicos, pueden causar efectos adversos significativos y deben ser utilizados con precaución (*Nivel A*).

Consejo y apoyo para los cuidadores

El diagnóstico de demencia obliga a recurrir a la comunidad para recibir las ayudas y apoyos de salud pública disponibles (*punto de buena práctica*). Los especialistas deben evaluar el estrés del cuidador y sus necesidades a intervalos regulares a lo largo de la evolución de la enfermedad (*Nivel C*). Los cuidadores deben recibir asesoramiento y apoyo (*Nivel B*). Esto incluye información acerca de las organizaciones de pacientes y familiares (*punto de buena práctica*).

Aspectos legales

Los especialistas responsables del cuidado de pacientes con demencia deben conocer la legislación nacional relacionada con la evaluación de las capacidades, consentimiento al tratamiento e investigación, información acerca del diagnóstico y voluntades anticipadas (*punto de buena práctica*). El diagnóstico de demencia no es sinónimo de incapacidad mental, debido a que la determinación de la capacidad siempre deben considerar un análisis «funcional»: ¿posee la persona destreza y habilidad para realizar un acto específico en un determinado contexto? (*punto de buena práctica*).

Conducción de vehículos

La evaluación de la habilidad de conducir debe ser realizada después del diagnóstico y debe ser guiada por la función cognitiva actual y por la historia de accidentes o errores cometidos durante la conducción. Se debe prestar particular atención a las funciones visuoespaciales, visuoperceptivas, praxis y a las funciones del lóbulo frontal, además de la atención. Debe darse apoyo para permitir la conducción, pero debe revisarse después de un intervalo de tiempo, para prohibir la conducción o para volver a derivar para reevaluación en el futuro (*Nivel A*). La decisión debe estar de acuerdo con la legislación nacional vigente, que el especialista debe conocer (*punto de buena práctica*).

Tabla 4. Recomendaciones para la buena práctica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del panel de expertos de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF)

Fillit HM, Doody RS, Binaso K et al. **Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in manager care.** *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4 (supl A) S9-S24.

5. El tratamiento debe determinarse tomando en consideración el estadio de evolución en el momento del diagnóstico.

- 5a. Los pacientes diagnosticados por primera vez como afectados de enfermedad de Alzheimer *leve* deben ser tratados con un inhibidor de la colinesterasa.

- 5b. Los pacientes diagnosticados por primera vez como afectados de enfermedad de Alzheimer *moderada* deben ser tratados con terapia combinada (inhibidor de la colinesterasa y memantina).
En aquellos pacientes que progresen de enfermedad de Alzheimer leve a moderada, se debe agregar memantina a la terapia con un inhibidor de la colinesterasa.

- 5c. Los pacientes diagnosticados por primera vez como afectados de enfermedad de Alzheimer *grave* deben ser tratados con memantina. La terapia combinada (inhibidor de la colinesterasa y memantina) puede ser utilizada.

6. El tratamiento con memantina en monoterapia puede emplearse en los estadios leves de la enfermedad cuando un inhibidor de la colinesterasa no es tolerado o en terapia combinado con un inhibidor de la colinesterasa cuando la enfermedad progresa rápidamente.

7. Todos los pacientes deben recibir el mismo curso de tratamiento, más allá del ámbito (ambulatorio, residencias) en los que sean tratados.

8. Los pacientes con demencia mixta (enfermedad de Alzheimer y demencia vascular), demencia vascular pura, demencia con cuerpos de Lewy y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson pueden ser tratados empleando las mismas recomendaciones que para la enfermedad de Alzheimer.

9. Los pacientes con demencia frontotemporal deben ser referidos a un especialista.

10. El uso de otros medicamentos para el tratamiento de la demencia (hormonas, vitaminas, etc.) no está recomendado.

11. Los pacientes con diagnóstico reciente de demencia deben ser reevaluados a los dos meses siguientes, y luego cada seis meses para asegurar tratamientos y cuidados apropiados.

12. Los pacientes y sus cuidadores deben ser aconsejados acerca de las expectativas reales del tratamiento farmacológico antidemencia.

13. Si un paciente se deteriora rápidamente a pesar del tratamiento, deben descartarse causas posiblemente reversibles (deterioro cognitivo secundario a comorbilidad médica, efectos de otros medicamentos, trastornos conductuales o delirio).

14. Los anticolinesterásicos y la memantina pueden ser suspendidos en pacientes que progresan a estadios de demencia «profunda» o que han perdido todas las capacidades cognitivas y funcionales.

15. La terapia antidemencia debe ser mantenida durante enfermedades agudas y hospitalización. Si la medicación se interrumpe, ella debe ser reanudada lo más rápido posible.

16. Los fármacos antidemencia son bien tolerados en pacientes con comorbilidades médicas. Sin embargo, se deben ajustar las dosis en pacientes con fallo hepático o renal.

17. El manejo de los cuidados geriátricos y consejos deben proveerse a todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y a sus cuidadores.

18. Los inhibidores de la colinesterasa y los antagonistas del receptor NMDA (memantina) deben ser distinguidos como dos clases diferentes de fármacos por las agencias reguladoras de medicamentos, pues los pacientes necesitan tener acceso a ambos.

19. La terapia antidemencia debe ser accesible para los pacientes y se debe estimular su uso apropiado.

20. Las autoridades no deben limitar el uso de la terapia antidemencia empleando barreras administrativas, como autorizaciones y apelaciones.

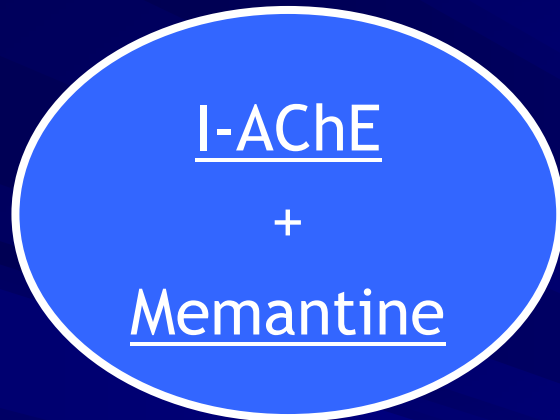
Disease-modifying therapy in Alzheimer's disease

Are we totally lost?

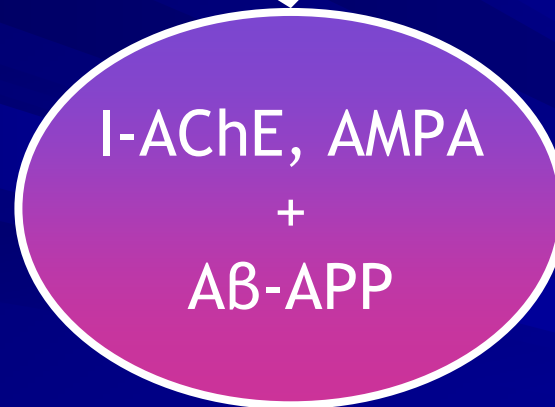


"Nurse, get on the internet, go to SURGERY.COM, scroll down and click on the 'Are you totally lost?' icon."

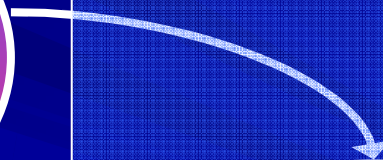
Sintomático

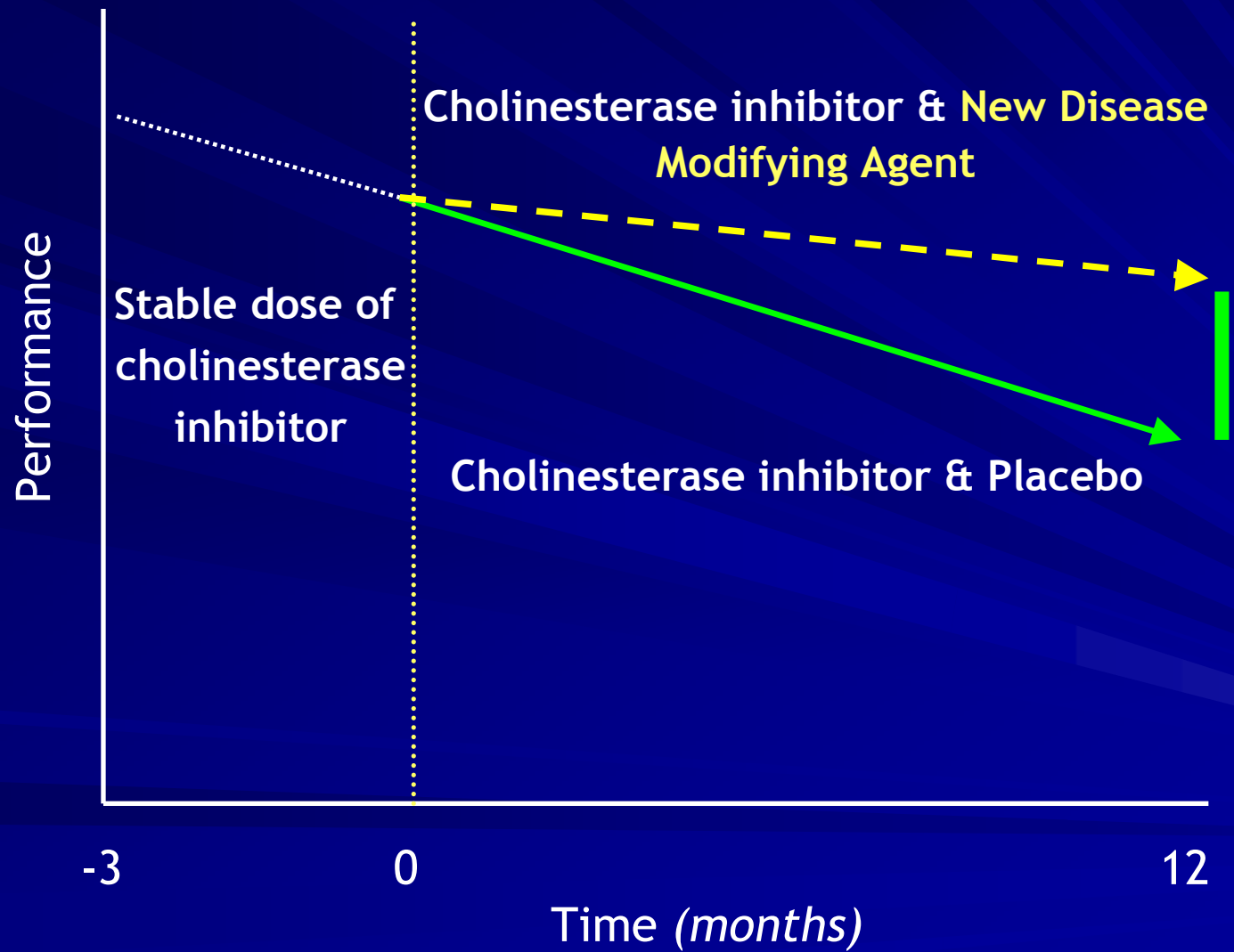


Sintomático
+
Modificador de
evolución



Modificador de
evolución





“Tarenflurbil”

- Existe consenso de que el péptido β -amiloide es crucial en la neurobiología de la EA y que las terapias anti-amiloide pueden retrasar la progresión de la EA.
- AINES \rightarrow potentes moduladores de γ -secretasa y disminuyen la producción de $A\beta_{42}$ y $A\beta_{40}$
- Tarenflurbil \rightarrow R-enantiomero del AINE flurbiprofen
- Tarenflurbil: Selective $A\beta_{42}$ Lowering Agent (SALA)

[S41.004] Efficacy and Safety of Tarenflurbil, a Selective A β ₄₂-Lowering Agent, in Alzheimer's Disease (AD): A Phase 2 Trial of up to 24 Months of Treatment. S. Black et al. Toronto.

Tarenflurbil: agente selectivo en disminuir los niveles cerebrales de A β ₄₂ en el modelo experimental en ratones de EA.

Diseño/Métodos:

- Ensayo controlado con placebo, doble ciego que evalúa tarenflurbil (400 mg/12 hrs y 800 mg/12 hrs) durante 12 meses en 207 pacientes con EA leve a moderada (MMSE 15-26).
- En el 2 año, los pts randomizados originalmente a tarenflurbil en el 1 año continuaron el tratamiento, y los pts randomizados originalmente a placebo fueron re-randomizados a dosis bajas o altas de tarenflurbil, manteniendo el doble ciego.
- En la randomización, el 94% de los pts estaban en dosis estable de un I-AChE.

Diseño/Métodos:

- Medidas primarias de eficacia: cognitiva (ADAS-cog), actividades de la vida diaria (ADCS-ADL) y función global (CDR-sb).

Resultados:

Respuesta diferente entre casos leves y moderados ($p = 0.03$)

Seis meses

Leves (MMSE 20-26) en tarenflurbil (800 mg/12 hrs)

- Actividades de la vida diaria (Cohen's $d = 0.44$; $P = 0.033$)
- Función global (Cohen's $d = 0.42$; $P = 0.042$)
- Tendencia a significación en cognición.

Doce meses, aumento del efecto del tratamiento en:

- Actividades de la vida diaria (Cohen's $d = 0.67$, $P = 0.015$)
- Función global (Cohen's $d = 0.72$, $P = 0.0005$).
- Buena tolerancia de Tarenflurbil a 24 meses
- Ausencia de beneficio en casos de EA moderados

Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial



Gordon K Wilcock*, Sandra E Block*, Suzanne B Hendrix, Kenton H Zawitz, Edward A Swabb, Mark A Laughlin, on behalf of the Tarenflurbil Phase II Study investigators†

Summary

Background The amyloid- β peptide $A\beta_{42}$ has been implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). We aimed to test the effects of tarenflurbil, a selective $A\beta_{42}$ -lowering agent (SALA), on cognition and function in patients with mild to moderate AD.

Methods 210 patients living in the community who had a mini-mental state examination (MMSE) score of 15–26 were randomly assigned to receive tarenflurbil twice per day (400 mg [n=69] or 800 mg [n=70]) or placebo (n=71) for 12 months in a phase II, multicentre, double-blind study. Primary efficacy outcomes were the AD assessment scale cognitive subscale (ADAS-cog), the Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living scale (ADCS-ADL), and the clinical dementia rating sum of boxes (CDR-sb). In a 12-month extended treatment phase, patients who had received tarenflurbil continued to receive the same dose, and patients who had received placebo were randomly assigned to tarenflurbil at 800 mg or 400 mg twice per day. Primary efficacy analyses were done by intention to treat. This trial is registered with Health Canada (084527) and the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency in the UK (20365/0001/A 69316).

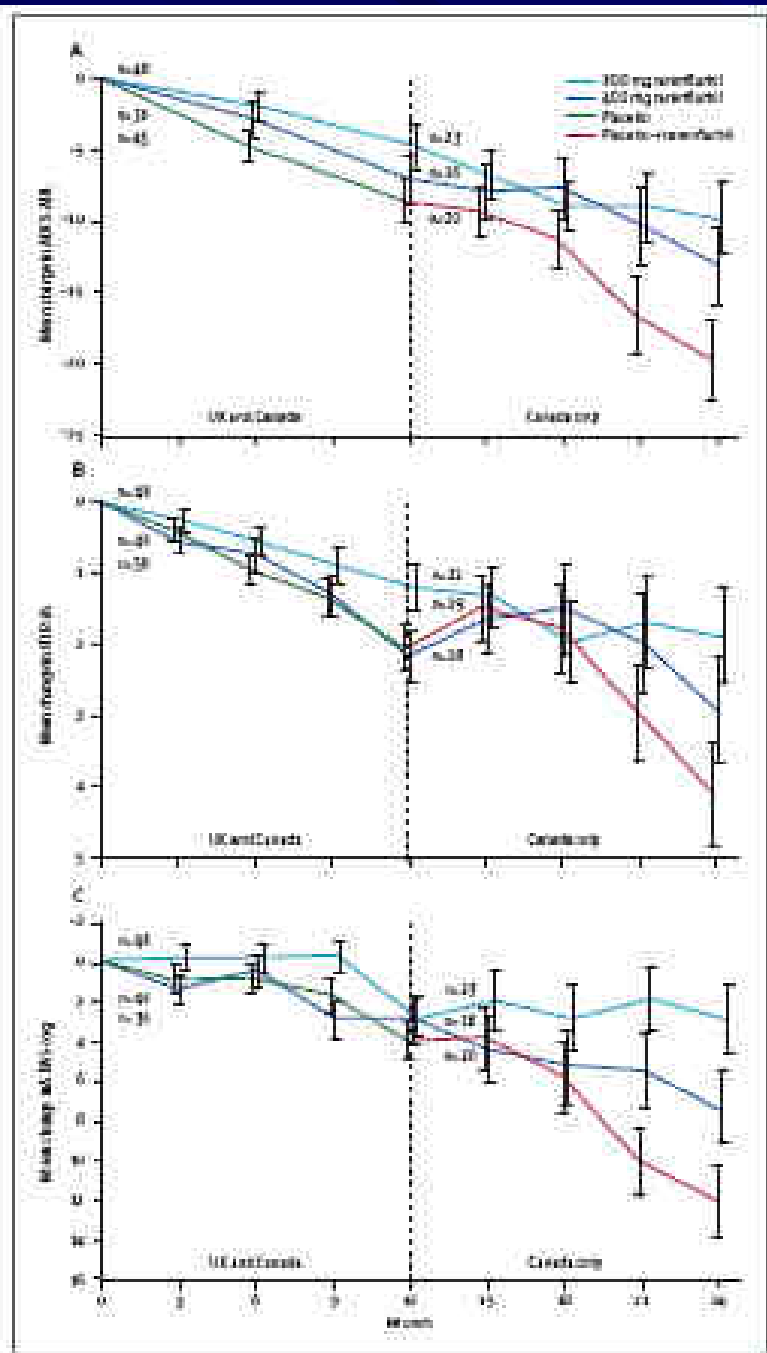
Published Online
April 30, 2008
DOI:10.1016/S1474-4422(08)70090-5

See Online/Reflection and
Reaction
DOI:10.1016/S1474-4422(08)70091-7

*Contributed equally

†Investigators listed in full at end
of report

University of Oxford, John
Radcliffe Hospital, Oxford, UK
(G K Wilcock, DM); Sunnybrook
Health Sciences Centre,
University of Toronto, Toronto,



Actividades Vida Diaria (ADCS-ADL)

→ 800 mg
Cohen's d = 0.41, p = 0.015

Función global (CDR-sb)

→ 800 mg
Cohen's d = 0.58, p < 0.001

Cognición (ADAS/cog.)

→ 800 mg
Cohen's d = 0.27, p = 0.109

Tarenflurbil: a shot on goal



In the global search for effective disease-modifying therapies for Alzheimer's disease (AD), there is reason for optimism. A consensus is growing that amyloid- β peptide ($A\beta$) drives the neurobiology of AD, and that anti-amyloid therapies might slow AD progression. But this will remain conjecture until an anti-amyloid intervention is proven

models of CNS amyloid deposition, treatment with these agents significantly reduced amyloid accumulation.⁶ But in human beings, the toxicity of such NSAIDs limits the feasibility of testing them. Celecoxib, of which tarenflurbil is a derivative, has substantial amyloid-reducing activity in animal models. However, the R-enantiomer

Published Online
April 30, 2008
DOI:10.1016/S1474-4422(08)70091-7
See Online/Articles
DOI:10.1016/S1474-4422(08)70090-5

“Un blanco en la diana pero no en el centro”

- Resultados poco concluyentes pero esperanzadores.

Razones

- Difícil demostrar actividad modificadora de progresión de EA en ensayos fase-III (1600 pts) en curso.
- Candidatos ideales para ensayos con EA leve
- Inconveniente: lentitud de la evolución y variabilidad en la progresión del deterioro
- Costes

Ensayo fase III negativo

Amyloid- β immunisation for Alzheimer's disease

Thomas Wisniewski, Uwe Konietzko

Alzheimer's disease is the main cause of dementia in elderly people and is becoming an ever greater problem as societies worldwide age. Treatments that stop or at least effectively modify disease course do not yet exist. In Alzheimer's disease, the conversion of the amyloid- β peptide (A β) from a physiological water-soluble monomeric form into neurotoxic oligomeric and fibrillar forms rich in stable β -sheet conformations is an important event. The most toxic forms of A β are thought to be oligomers, and dimers might be the smallest neurotoxic species. Numerous immunological approaches that prevent the conversion of the normal precursor protein into pathological forms or that accelerate clearance are in development. More than ten new approaches to active and passive immunotherapy are under investigation in clinical trials with the aim of producing safe methods for immunological therapy and prevention. A delicate balance between immunological clearance of an endogenous protein with acquired toxic properties and the induction of an autoimmune reaction must be found.

	Phase	Intervention	Primary outcomes	Size	Duration
Active immunisation					
NCT00498602	Phase II	ACC-001+Q521 vs ACC-001 vs placebo	Safety, tolerability	228	Nov, 2007, to March, 2012
NCT00411580	Phase I	CAD106	Safety, tolerability	60	June, 2005, to April, 2008
NCT00464334	Phase I	V950	Safety	70	April, 2007, to Sept, 2011
Passive immunisation					
NCT00575055	Phase III	Bapineuzumab	Cognitive, functional	800	Dec, 2007, to Dec, 2010
NCT00329082	Phase II	LY2062430	Safety, tolerability	25	May, 2006, to May, 2008
NCT00299988	Phase II	Intravenous immunoglobulin	ADAS-cog, ADAS-CGIC	24	Start Feb, 2006; ongoing but recruitment complete
NCT00455000	Phase I	PF-04360365	Safety, tolerability, pharmacokinetics	36	March, 2007, to June, 2008
NCT00531804	Phase I	RL450	Adverse events, laboratory measures, vital signs	80	Dec, 2006, to Jan, 2009

ADAS-cog/CGIC=Alzheimer's disease assessment score cognitive scale/clinician's global impression of change.

Table: Current randomised, double-blind, parallel-assignment studies of immunotherapy in Alzheimer's disease

Inmunización Activa

Necesidad de iniciar tratamiento antes del inicio de los síntomas clínicos de EA.

Reducción de placas pero no mejora supervivencia (6 pts)

Inmunización Pasiva

Bapineuzumab (Elan/Wyeth)

Medida primaria de eficacia (-), menos en APOE4

Reducción de la atrofia cerebral

Edema cerebral vasogénico

Microhemorragías

Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus

Bruno Vellas, Sandrine Andrieu, Cristina Sampaio, Gordon Wilcock for the European Task Force group

Panel 3: The European Alzheimer's Disease Consortium's recommendations for disease-modifying trials

Target population

- Early Alzheimer's disease
- Mild to moderate Alzheimer's disease

Study design

- Randomised, parallel, two-arm, placebo-controlled trial

Follow-up

- 18 months

Statistical analysis proposed

- Slope analysis

Primary and secondary outcomes

- Endpoints should be clinically relevant and include cognitive functions (composite measures), functional status (activities of daily living), neuropsychiatric symptoms (NPI) and cost-effectiveness (RUD, Zarit)²³
- Biomarkers (biological and neuroimaging)

Surrogate markers

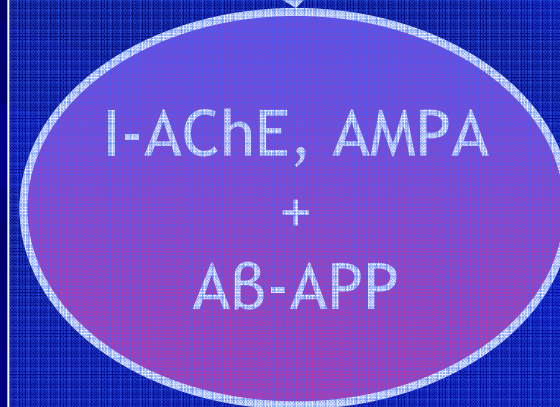
- Not recommended for primary outcome at this time

NPI=neuropsychiatry inventory; RUD=resource utilisation in dementia.

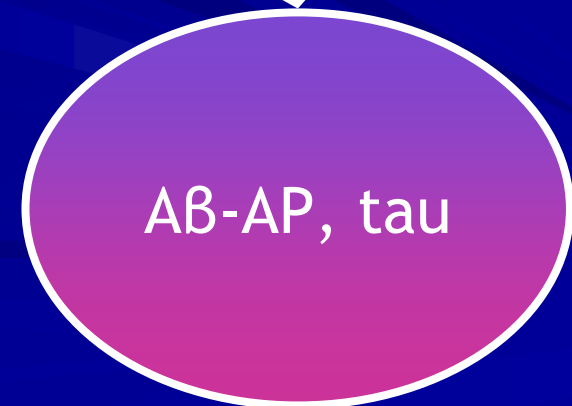
Sintomático



Sintomático
+
Modificador de
evolución

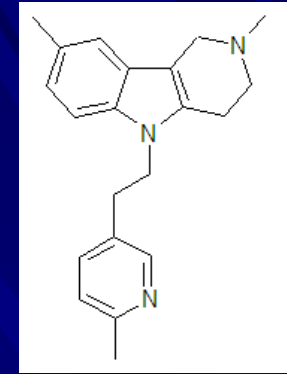


Modificador de
evolución



“Dimebon”

Dimebon



- Diseñado en Rusia
- Agente antihistamínico
- Agente de nueva generación para el tratamiento de la EA

Acciones:

- (1) mejorar los síntomas
- (2) prevenir la progresión (Bachurin et al., 2001)

Mecanismos de acción múltiples

- Bloqueo de la acción neurotóxica del β -amiloide
- Inhibición de los canales L de calcio
- Modulación recep. AMPA/NMDA glutamato (Grigorev et al., 2003)
- Efecto neuroprotector: bloqueo de poros mitocondriales que presumiblemente juegan un papel importante en la muerte celular en EA (Lermontova et al., 2001).

Dimebon Improves Patient Function and Decreases Caregiver Assistance Time in Alzheimer's Disease: One-Year Clinical Trial Results

RS Doody, Houston, TX, S. Gavrilova, Moscow, Russian Federation et al.

Diseño/Métodos: ▪ Ensayo controlado con placebo randomizado doble-ciego a 1 año en 183 pts con EA leve y moderada. (MMSE 10-24)

▪ Análisis de subdominios de la Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living (ADCS-ADL) y tiempo del cuidador (análisis por ítem) de Resource Utilization in Dementia (RUD-lite) la semana 52.

Resultados

Dimebon > placebo:

- ADL en la sem. 26 (2.9, p= 0.01) y 52 (5.2, p=0.004).
- ADLs personales en sem. 26 y 52 (p= 0.002 y p=0.0149)
- ADLs instrumentales p= 0.0498; p= 0.0056).

Alimentación, uso del servicio, uso del teléfono, conversación, preparar comidas, viajar, cumplir citas, lectura, y utilizar electrodomésticos en la sem. 52.

Dimebon: ↓ tiempo del cuidador, sem. 26 (< 51 minutos) (p = 0.0004)

Placebo: ↑ tiempo del cuidador, sem. 26 (> 30 minutos)

Dimebon Improves Memory, Orientation, Language, and Praxis in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease: Results of a One-Year Placebo-Controlled Study.

S. Ferris et al, New York, NY.

Diseño/Métodos:

- Ensayo controlado con placebo randomizado doble-ciego a 1 año en 183 pts con EA leve y moderada. (MMSE 10-24). ↑ 6.9 en ADAS/cog-11
- Análisis de subdominios del ADAS-cog en la semana 52.

Resultados.

Memoria: recuerdo de palabras (-0.5, p=0.04), reconocimiento (-1.62, p=0.03), y recuerdo de instrucciones (-0.24, p=0.10).

Orientación (-0.88, p = 0.01),

Praxis constructiva e ideatoria (-0.47, p= 0.005; -0.47, p=0.006).

Lenguaje: órdenes (-0.65, p < 0.0001), denominación de objetos (-0.78, p<0.0001), encontrar palabras (-0.39, p=0.005), comprensión (-0.24, p=0.15), y lenguaje global (-0.62, p=0.0002).

Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study

Rachelle S Daady, Svetlana I Gavrilova, Mary Sano, Ronald G Thomas, Paul S Aisen, Sergey O Bachurin, Lynn Seely, David Hung, on behalf of the dimebon investigators*

	Dimebon (n=89)	Placebo (n=94)
Age (years)	68.1 (9.3)	68.4 (8.7)
Women	64 (72%)	58 (62%)
White race	89 (100%)	94 (100%)
Weight (kg)	67.4 (12.9)	67.7 (12.4)
Height (cm)	165.0 (8.6)	164.3 (7.8)
Education (years)	12.6 (3.1)	12.5 (2.9)
Duration of symptoms of Alzheimer's disease (years)	5.1 (2.6)	5.1 (2.8)
First degree relative	66 (74%)	73 (78%)
Hours caregiver spent with patient per week	66.5 (39.6)	65.6 (43.1)
Modified Hachinski (ischaemic score)	1.6 (0.9)	1.7 (1.0)
MMSE score	18.7 (3.3)	18.3 (3.5)
Patients taking at least one concomitant drug	50 (56%)	48 (51%)

Data are number (%) or mean (SD). MMSE=mini-mental state examination.

Table 1: Baseline characteristics

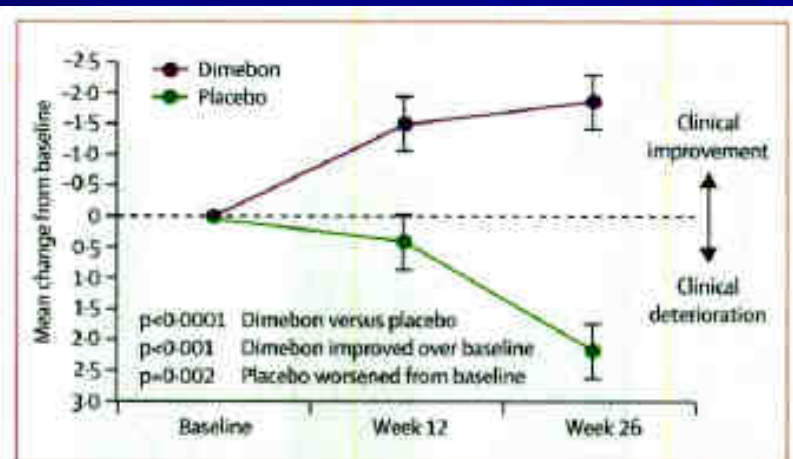


Figure 2: Mean change in the ADAS-cog scale from baseline to week 26
All analyses shown are intention to treat, last observation carried forward analyses. Error bars show SE. p values are shown for the comparison of mean changes from baseline for dimebon versus placebo groups at week 26, for dimebon mean baseline score versus week 26 mean score, and placebo mean baseline score versus week 26 mean baseline score.

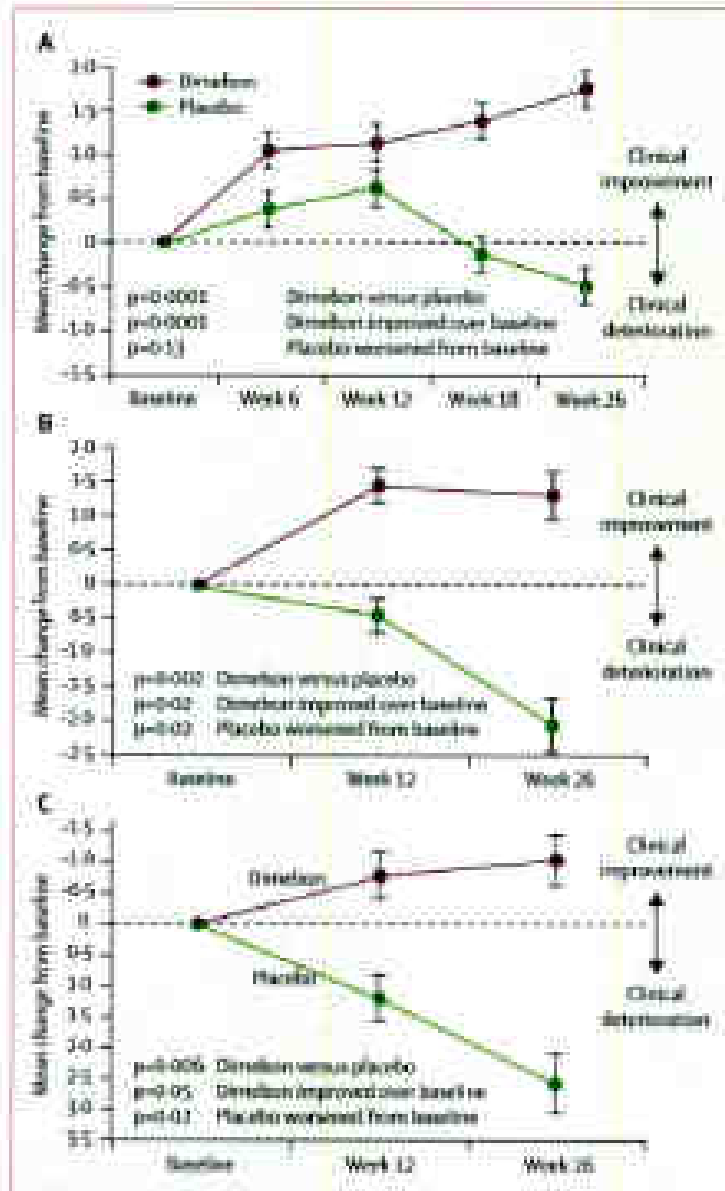


Figure 3: Mean change in the MMSE (A), ADSC-ADL (B), and NPI (C) from baseline to week 26. MMSE=mini-mental state examination; ADSC-ADL=Alzheimer's disease cooperative study—activities of daily living; NPI=neuropsychiatric inventory. Error bars show SE.

	Baseline (n=89)	Week 26 (n=89)	Difference (95% CI; p value)
ADAS-cog	29.9 (1.05)	28.0 (1.21)	-1.9 (-2.92 to -0.85; p=0.0005)
MMSE	18.7 (0.35)	20.5 (0.46)	1.8 (1.14 to 2.35; p<0.0001)
ADSC-ADL	52.7 (1.32)	54.0 (1.44)	1.3 (-0.09 to 2.70; p=0.024)
NPI	11.8 (1.22)	10.7 (1.33)	-1.0 (-2.62 to 0.56; p=0.050)
CIBIC-plus	NA*	3.7 (0.10)	3.7 (3.52 to 3.91; p=0.006)

For MMSE and ADSC-ADL, higher scores indicate better performance. For ADAS-cog, CIBIC-plus, and NPI, higher scores indicate worse performance. *Not applicable (NA) since the CIBIC-plus is a change score, rated relative to baseline. ADAS-cog=Alzheimer's disease assessment scale—cognitive subscale. MMSE=mini-mental state examination. ADSC-ADL=Alzheimer's disease cooperative study—activities of daily living. NPI=neuropsychiatric inventory. CIBIC-plus=clinician's interview-based impression of change plus caregiver input.

Table 3: Mean improvement (SE) over baseline in patients given dimebon

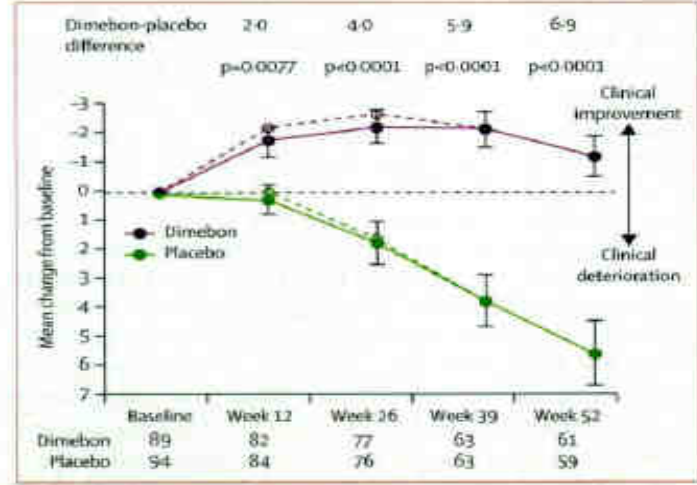


Figure 5: The mean change in the ADAS-cog from baseline to week 52, with use of an observed case analysis. Error bars show SE. p<0.0001 for the last observation carried forward endpoint at week 52. The hatched line represents observed case data from only the 134 patients who enrolled into the extension phase of the trial. The numbers beneath the graph represent the actual number of patients with data at that visit.



Efecto cognitivo \geq a otros fármacos antidecencia

Estudio realizado en Rusia (traducción de escalas)

Edad: ~ 68 años

50 a 60% no recibían otros fármacos

Diferentes efectos secundarios (\neq mecanismo de acción)

- sequedad bucal
- hiperhidrosis
- depresión (15%), placebo (5%)
- \uparrow bilirrubina
- Problemas cardíacos (arritmia, angina)

Efecto sintomático > modificador de enfermedad

Effect of Phenserine Treatment on Brain Functional Activity and Amyloid in Alzheimer's Disease

Ahmadul Kadir, MD,¹ Niels Andreasen, MD, PhD,^{1,2} Ove Almkvist, PhD,¹⁻³ Anders Wall, PhD,⁴
Anton Forsberg, MSc,¹ Henry Engler, MD,⁵ Göran Hagman, MSc,² Marie Lärksäter, BSc,²
Bengt Winblad, MD, PhD,¹ Henrik Zetterberg, MD, PhD,⁶ Kaj Blennow, MD, PhD,⁴
Bengt Långström, PhD,^{4,7} and Agneta Nordberg, MD, PhD^{1,2}

Objective: The effects of (–)-phenserine (phenserine) and placebo/donepezil treatment on regional cerebral metabolic rate for glucose (rCMRglc) and brain amyloid load were investigated by positron emission tomography in 20 patients with mild Alzheimer's disease in relation to cerebrospinal fluid (CSF) and plasma biomarkers, and cognitive function.

Methods: The first 3 months of the study was a randomized, double-blind, placebo-controlled phase, during which 10 patients received phenserine (30mg/day) and 10 patients the placebo. Three to 6 months was an open-label extension phase, during which the placebo group received donepezil (5mg/day) and the phenserine group remained on phenserine. After 6 months, all patients received phenserine treatment up to 12 months. The patients underwent positron emission tomography examinations to measure rCMRglc (¹⁸F-FDG) and amyloid load (¹¹C-PIB) at baseline and after 3 and 6 months of the treatment. Neuropsychological and biomarker data were collected at the three times of positron emission tomography imaging.

Results: Statistically significant effects on a composite neuropsychological test score were observed in the phenserine-treated group compared with the placebo and donepezil group at 3 and 6 months, respectively. Values of rCMRglc were significantly increased in several cortical regions after 3 months of phenserine treatment, compared with baseline, and correlated positively with cognitive function and CSF β -amyloid 40 (A β 40). Cortical Pittsburgh Compound B retention correlated negatively with CSF A β 40 levels and the ratio A β / β -secretase–cleaved amyloid precursor protein. In CSF, A β 40 correlated positively with the attention domain of cognition.

Interpretation: Phenserine treatment was associated with an improvement in cognition and an increase in rCMRglc.

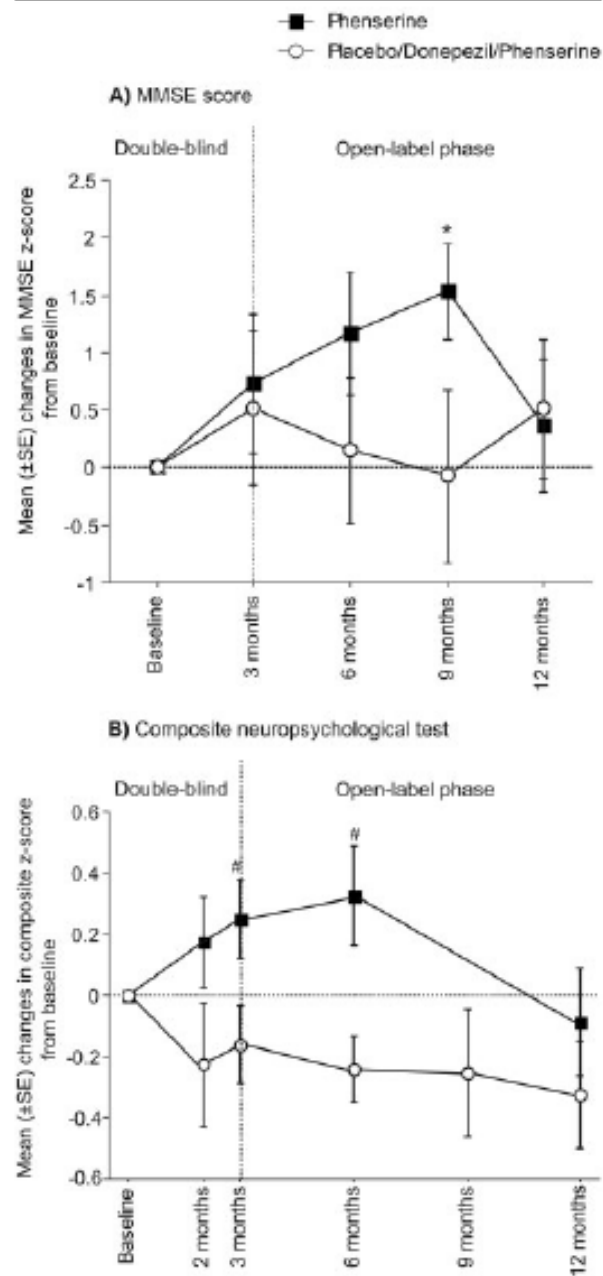


Table. Demography Data

Characteristics	Total Subjects	Placebo/Donepezil	Phenserine
Total subjects (n)	20	10	10
Sex (M/F)	5/15	3/7	2/8
Age (yr)	68 ± 2	70 ± 3	66 ± 3
Education (yr)	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1
Duration of disease (yr)	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1
First-degree relative with AD (Y/N)	6/14	2/8	4/6
Apolipoprotein E ε4 carriers (+/+/-+/-/-)	6/12/1	3/7/0	3/5/1
MMSE score at baseline	24 ± 1	23 ± 1	25 ± 1

Data are presented as mean ± standard error.
AD = Alzheimer's disease; MMSE = Mini-Mental State Examination.

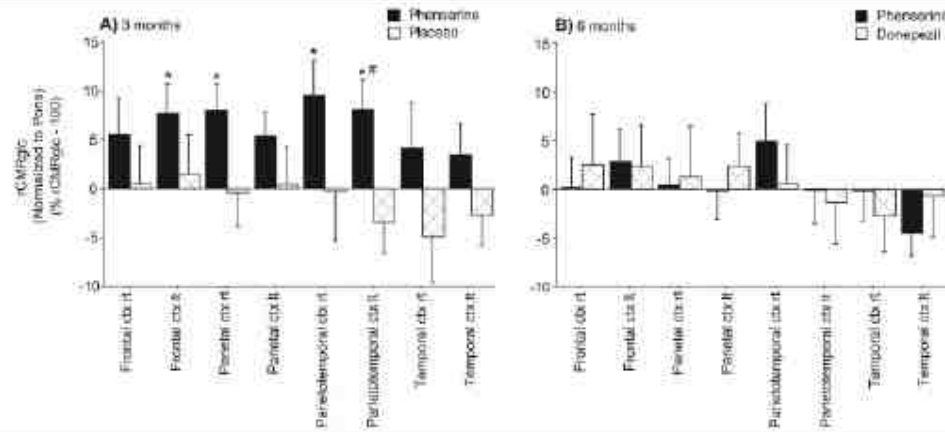


Fig 1. Regional cerebral glucose metabolism (rCMRglc, normalized to the pons) in the different cortical brain regions. Data are expressed as mean ± standard error. Posttreatment rCMRglc values were expressed as percentage changes from the baseline (pre-treatment) value by using the following formula: %rCMRglc - 100 = (rCMRglc_f/rCMRglc_b × 100) - 100, with f and b indicating the rCMRglc values at follow-up and baseline, respectively. Positive rCMRglc values indicate increased rCMRglc. Solid bars indicate the phenserine group at 3 and 6 months of treatment, respectively. Hatched bars indicate the placebo (A) and donepezil (B) groups. *p < 0.05 indicates significantly increased rCMRglc within the group compared with baseline; #p < 0.05 indicates a significant difference between the groups at 3 months. ctx = cortex; lt = left; rt = right.

¡¡Muchas gracias!!

[S41.007] A Double Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Treatment of Alzheimer's Disease

N Relkin, DI Tsakanikas, B Adamiak et al, New York, NY

2 ensayos abiertos previos de 6 meses de duración con IVIG demostraron beneficios sintomáticos y ↓ en los niveles de β-amiloide en LCR.

Métodos

- Ensayo doble ciego y controlado con placebo. 24 pacientes (16 IVIG, 8 placebo).
- Dosis: 0.2g/kg/2 semanas a 0.8g/kg/mes.
- Evaluaciones basal, 3 y 6 meses (ADAS-cog, CGIC)
- PL (basal y 6 meses), β-amiloide y ATC anti-amiloide (ELISA).

Resultados

- 23 pacientes completaron los 6 meses de tratamiento.
- IVIG > placebo (+0.27 CGIC puntos para IVIg vs -1.25 para placebo, p<0.001).
- IVIG > placebo en ADAS-Cog a 6 meses (-0.38 para IVIg vs +2.61 con placebo)
- ↑ niveles de ATC anti-amiloide en tratados con IVIG y ↓ niveles de β-amiloide

Efectos adversos: Rash: IVIG > placebo

Conclusiones

- Estudio positivo, justifica realización de ensayo fase III.

[S51.003] Intravenous Immunoglobulin Increases Brain Glucose Metabolism in Alzheimer Disease. L Mosconi, B Adamiak, DI Tsakanikas et al., New York, NY

Primer ensayo doble ciego contralado con placebo de IVIG y PET

Métodos

- 18-FDG-PET en 17 de 24 pacientes (16 IVIG, 8 placebo). ROIs con SPM
- Evaluaciones con PET: basal y 6 meses
- 5 pts en placebo, 6 pts en dosis bajas de IVIG, (0.2g/kg/2 sem. o 0.4g/kg/mes) y 6 pts con dosis altas (0.4g/kg/2 sem. or 0.8g/kg/mes).

Resultados

- Sin diferencias significativas en PET basal.
- PET a 6 meses: ↑ metabolismo en múltiples regiones en tratados con IVIG (dosis bajas y administración frecuentes).
 - ↑ Hipocampos (12-18%), parieto-temporal (14-17%) y tálamos (21-24%)
 - ↓ metabolismo con dosis altas de IVIG y placebo

Conclusiones

- Dosis bajas y frecuentes de IVIG mejoran a 6 meses el metabolismo en EA leve/moderada