

Demensstudien i Nord-Norge
Klinisk forskning i primærhelsetjenesten
Del 2

Fred Andersen

Kommuneoverlege/PhD-stipendiat ISM, UiT

Innhold

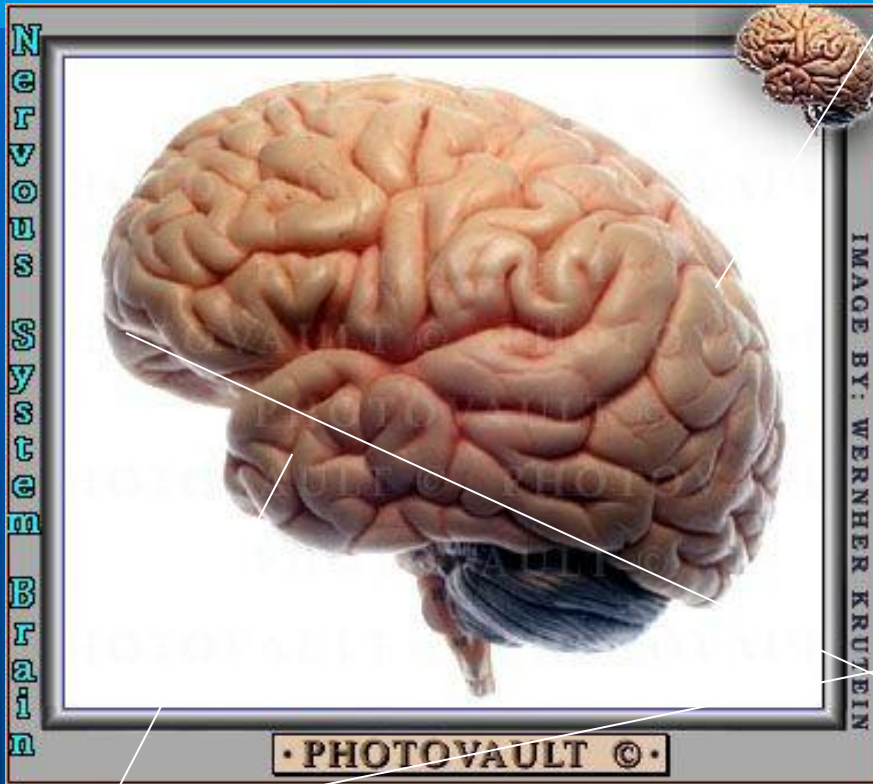
- **Alzheimer's sykdom**
- **Resultater**
- **Konklusjon**

Alzheimer`s sykdom (AD)

- 10% av populasjonen ≥ 65 år har demens
- 70 000 personer med demens i Norge
- 65% av alle demenssykdommene er AD
- 90% av AD pasienter ≥ 65 år – den desidert viktigste aldringssykdommen
- 70% av pasienter på sykehjem har demens
- Ved 50% av innleggelsene på sykehjem er demens den viktigste årsak

Histopatologi

- **Amyloid prekursor protein (APP) ekspresjon – (Ischemi, toksisk, skader)**
 - Spaltes av β -sekretase => $A\beta_{42}$
 - => β -amyloide plaques
- **Hyperfosforylert tau-protein fra microtubuli**
 - Paired helical filaments (PHF) => apoptose
 - Neuropil threads
 - Tangles i cytoplasma => ghost tangles
- **Et generelt tap av synapser i cerebrum**

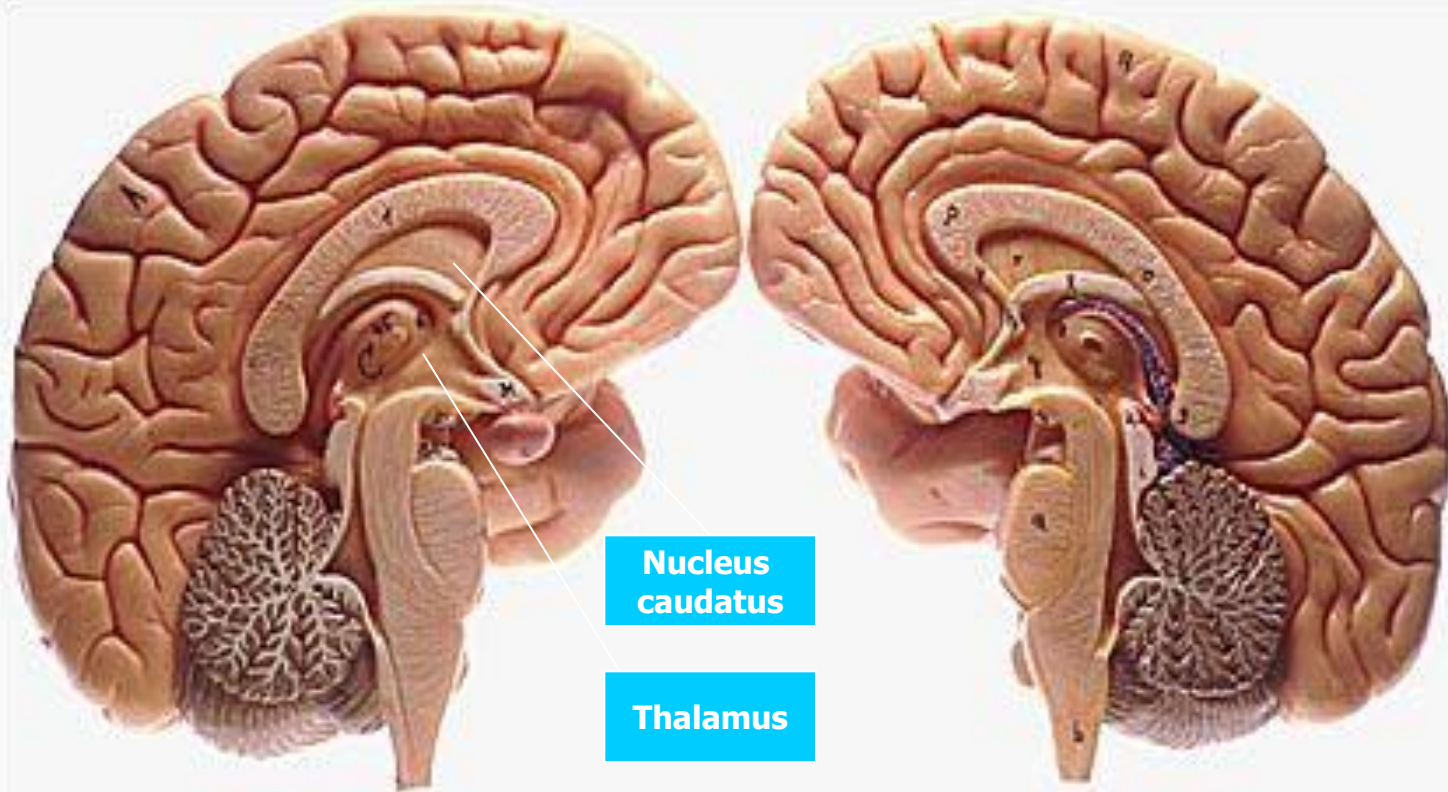


Lobus parietalis



Lobus temporalis

Lobus frontalis



PHOTOVAULT ©

En progressiv neurodegenerativ sykdom

- *Hjerneskode - tap av nervevev*



Symptomer

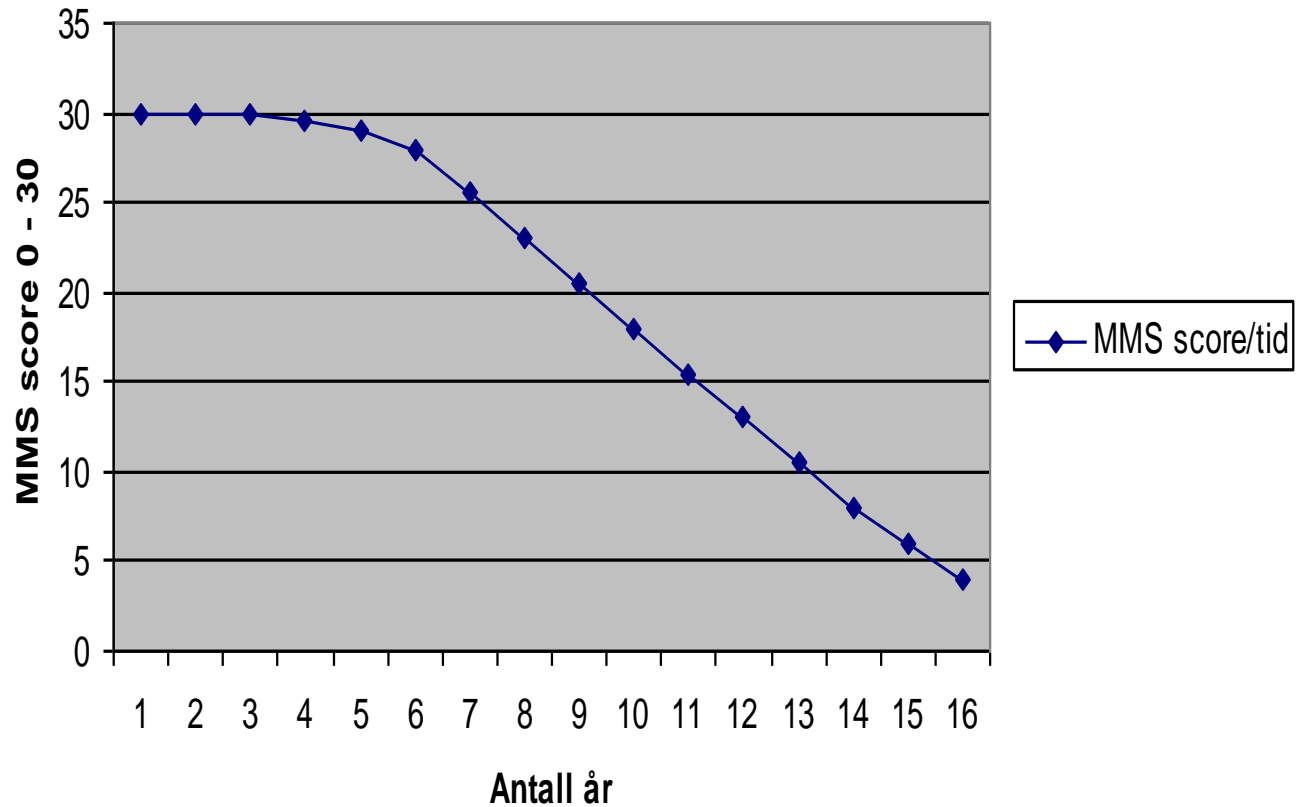
- **Hukommelse**
 - Episodisk minne
 - Gjenkjenning – læringsevne etter sykdomsdebut
 - Planlegging - konstruksjon
 - Glemme hvor ting er lagt
- **Språk**
 - Finne ord
 - Ordenes betydning, begrepsforståelse
- **Orientering**
 - Visuo-spatielle funksjoner
- **Dagliglivets funksjoner**

Forventet sykdomsforløpet ved Alzheimer's sykdom

Referanser

- **AdasCog + 8 – 10 poeng/år**
 - Stern et al
- **MMSE -2.9 poeng/år. AdasCog +13.0 poeng/år**
 - Suh GH et al 2004.
- **MMSE – 0,54 poeng/6 mnd, - 2.9 poeng/18 mn**
 - Cortes F et al 2007.
- **MMSE – 0.24 poeng/mnd**
 - Roselli F et al 2009.

Sykdomsforløpet ved Alzheimers sykdom



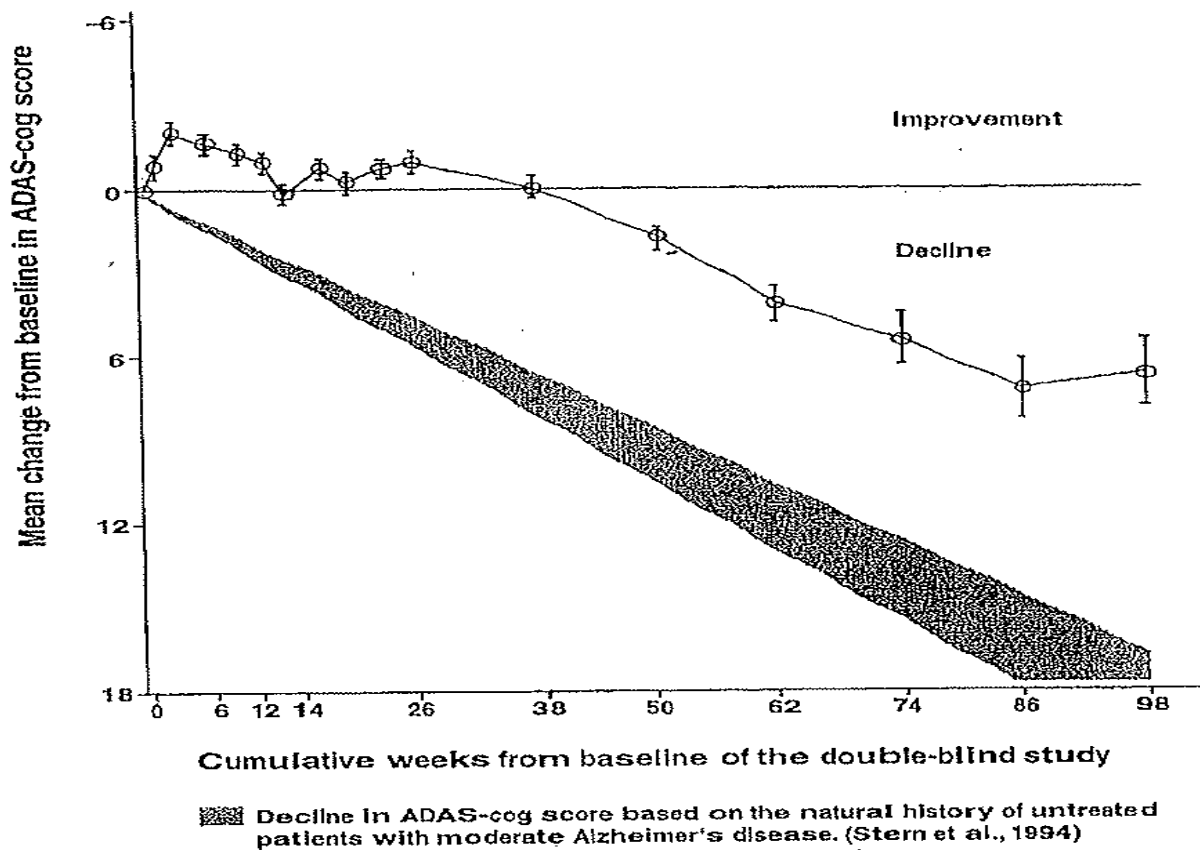


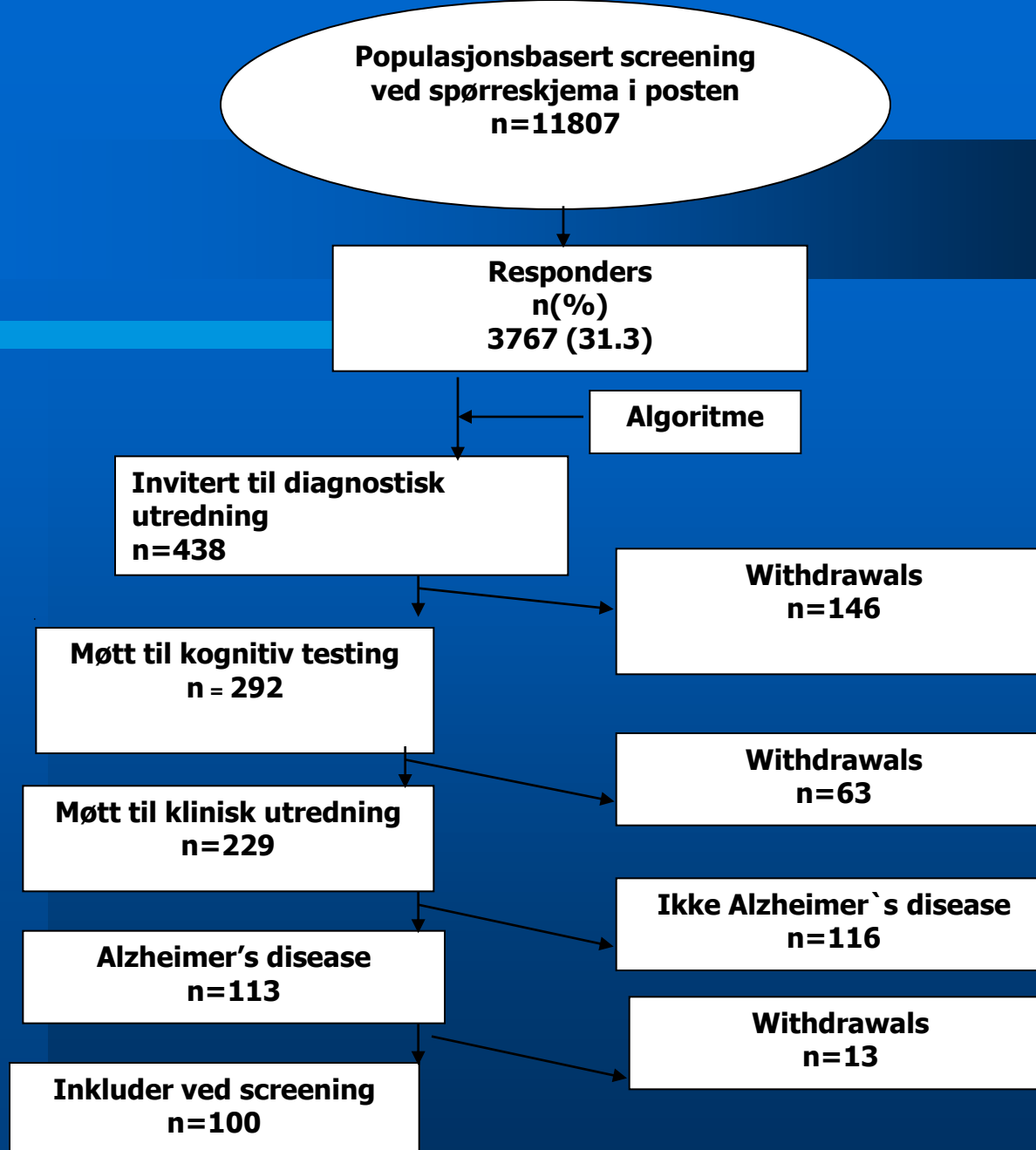
Fig. 1. Mean changes from baseline in ADAS-cog scores during extended treatment with donepezil (intent-to-treat).

Behandlingsalternativer ved AD

- **Symptomatisk behandling**
 - Ikke-medikamentell (Stimulering)
 - Medikamentell (Neurotransmission)
- **Preventive intervensjon rettet mot risikofaktorer**
- **Kasusal behandling forå reversere eller stanse den neurodegenerative prosessen.**

(Survey by Chittaranjan Andrade et al 2009)

Demensstudien i Nord-Norge



Kommunegruppe

	Intervensjon	Kontroll	Totalt
	n	n	n
Fra klinisk praksis			
Inkludert	47	40	87
Fra screening			
Inkludert	57	43	100
Sum inkluderte	104	83	187

Alder, kjønn og MMS-score relatert til rekrutteringsmetode

Klinisk praksis Screening p-value

Alder	SD	82.3	6.1	79.5	7.5	=0.006
--------------	-----------	-------------	------------	-------------	------------	---------------

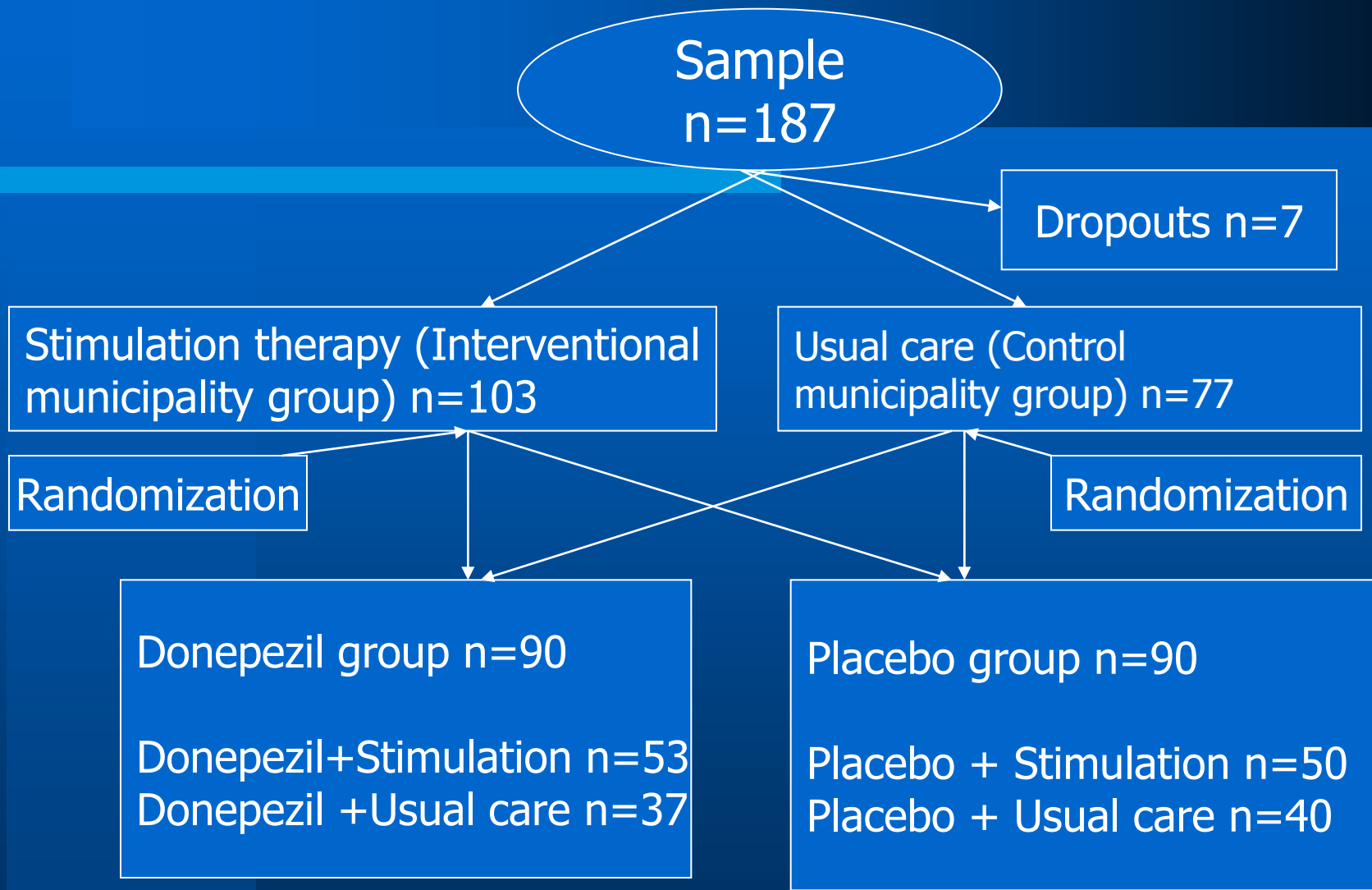
MMSE	SD	21.3	4.2	24.4	2.9	<0.001
-------------	-----------	-------------	------------	-------------	------------	------------------

Female %		77		46		<0.001
-----------------	--	-----------	--	-----------	--	------------------

Reference

- Andersen F, Engstad T, Straume B, Viitanen M, Halvorsen DS, Hykkerud S, Sjøbrend K.

Recruitment methods in Alzheimer's disease research: general practice versus population based screening by mail. BMC Med Res Methodol 2010; 10(1):35.

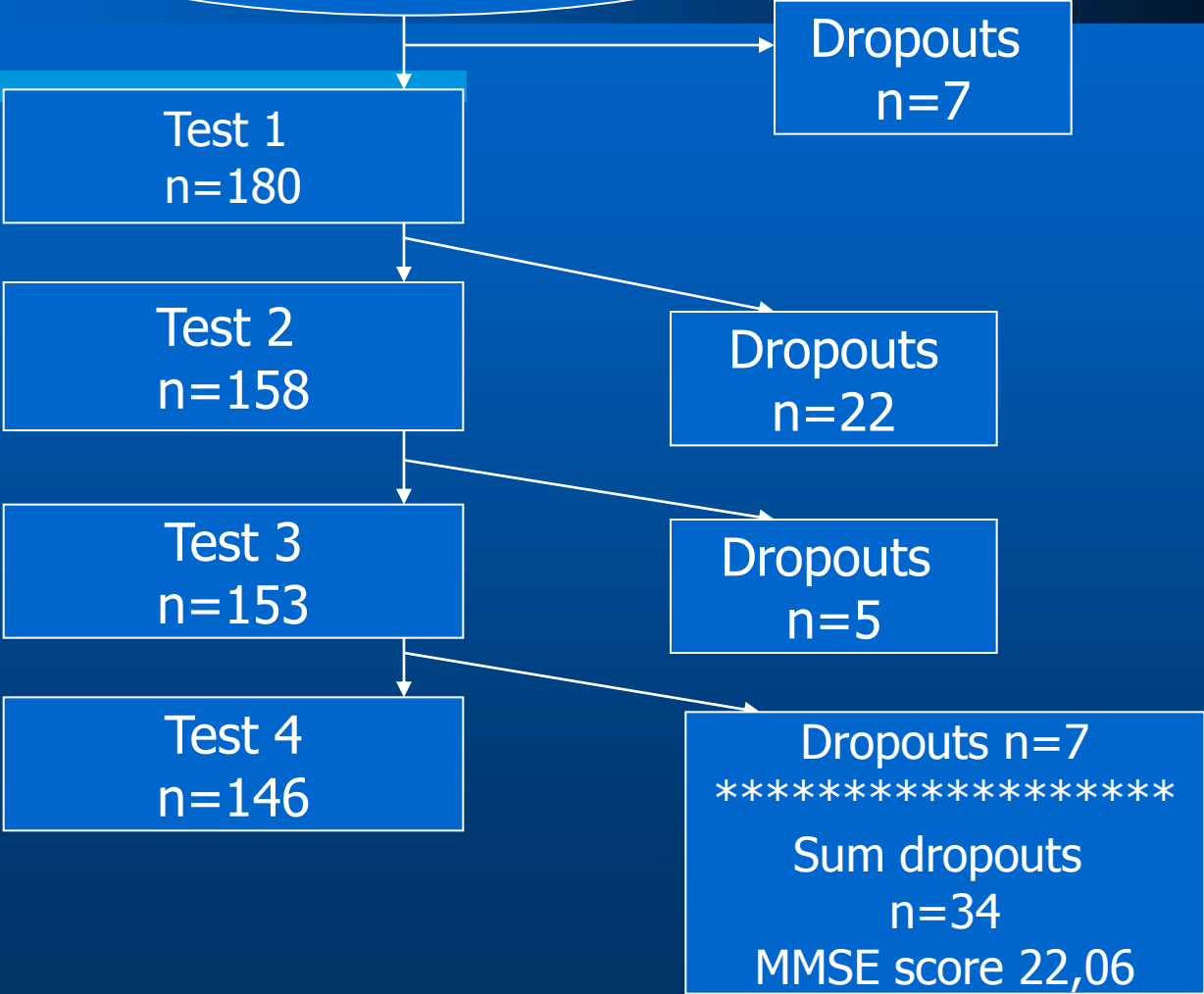


Factorial subgroup analyses

- **Stimulation therapy versus Usual care**
- **Donepezil versus Placebo**
- **Donepezil versus Stimulation therapy**
- **Donepezil added to Stimulation therapy versus Placebo added to Usual care (The extreme limit analysis)**

Resultater

**Included
n=187**



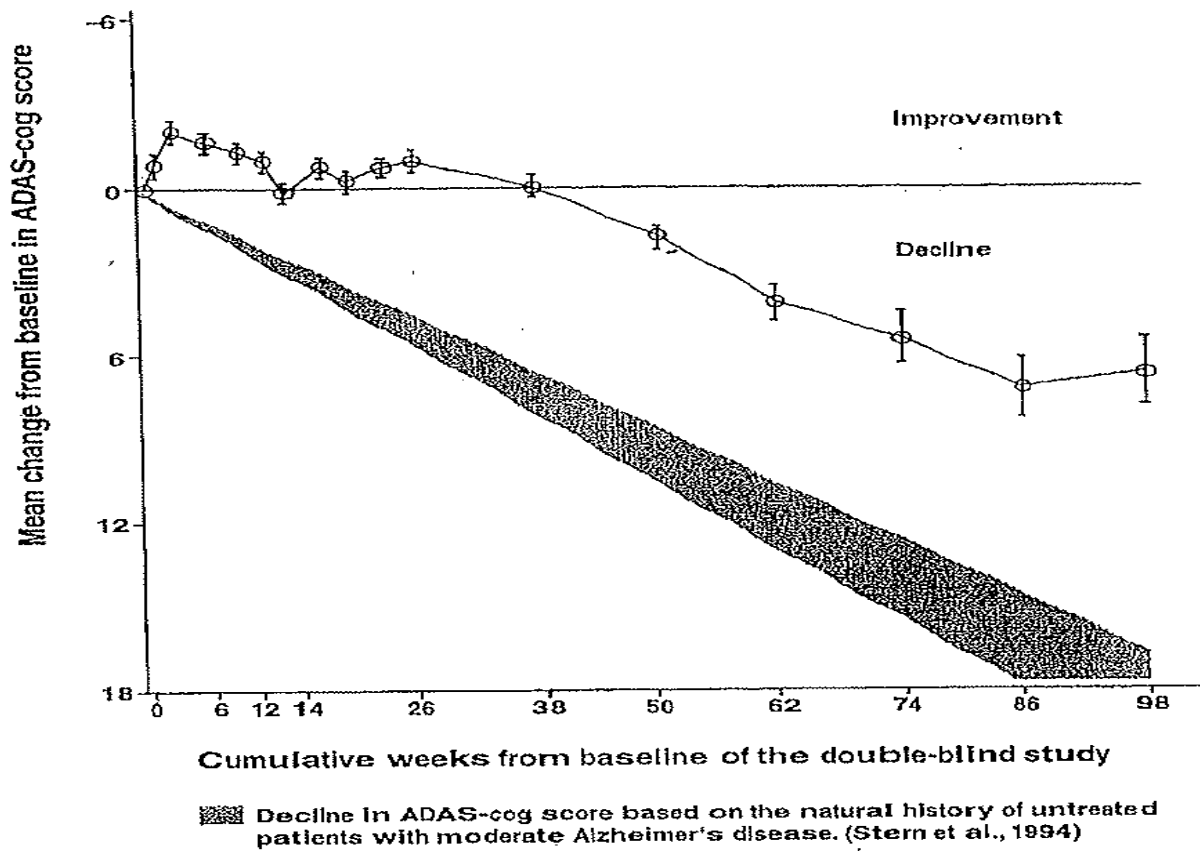
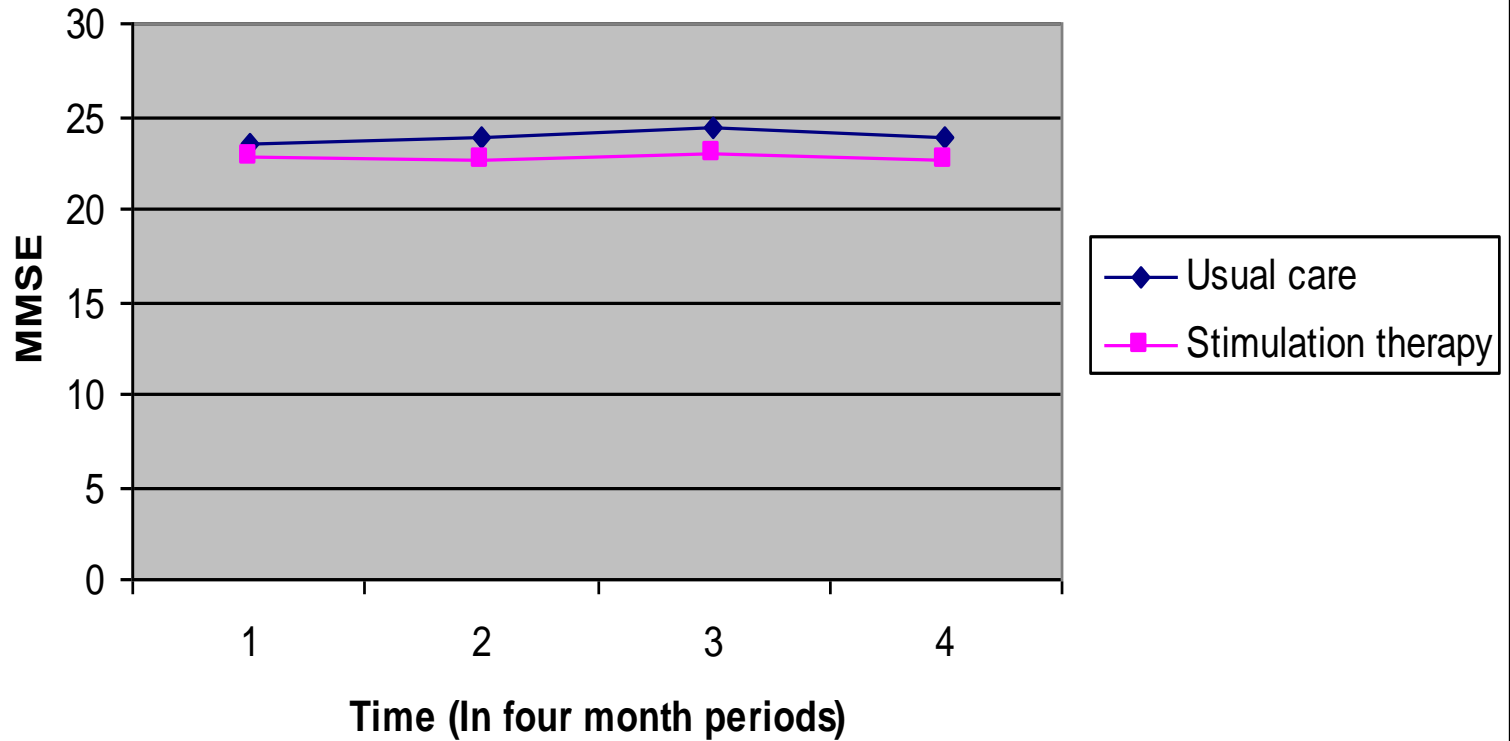
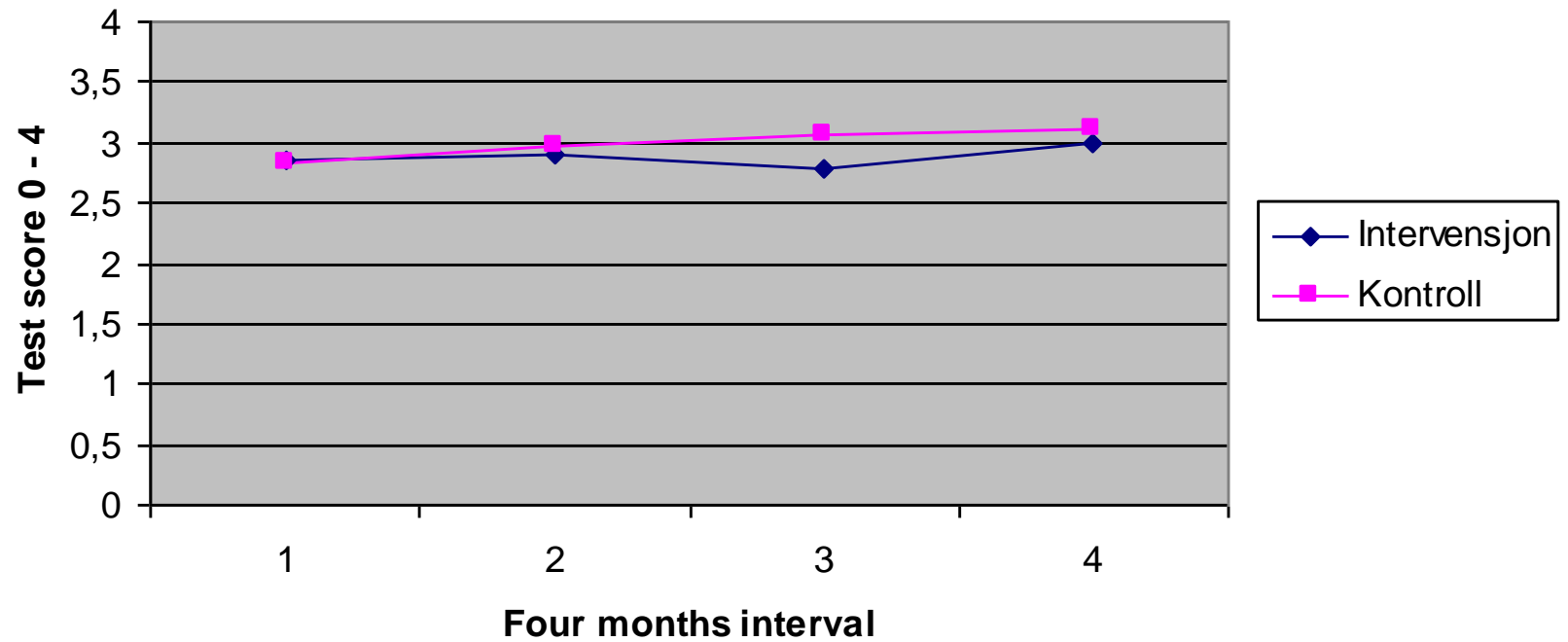


Fig. 1. Mean changes from baseline in ADAS-cog scores during extended treatment with donepezil (intent-to-treat).

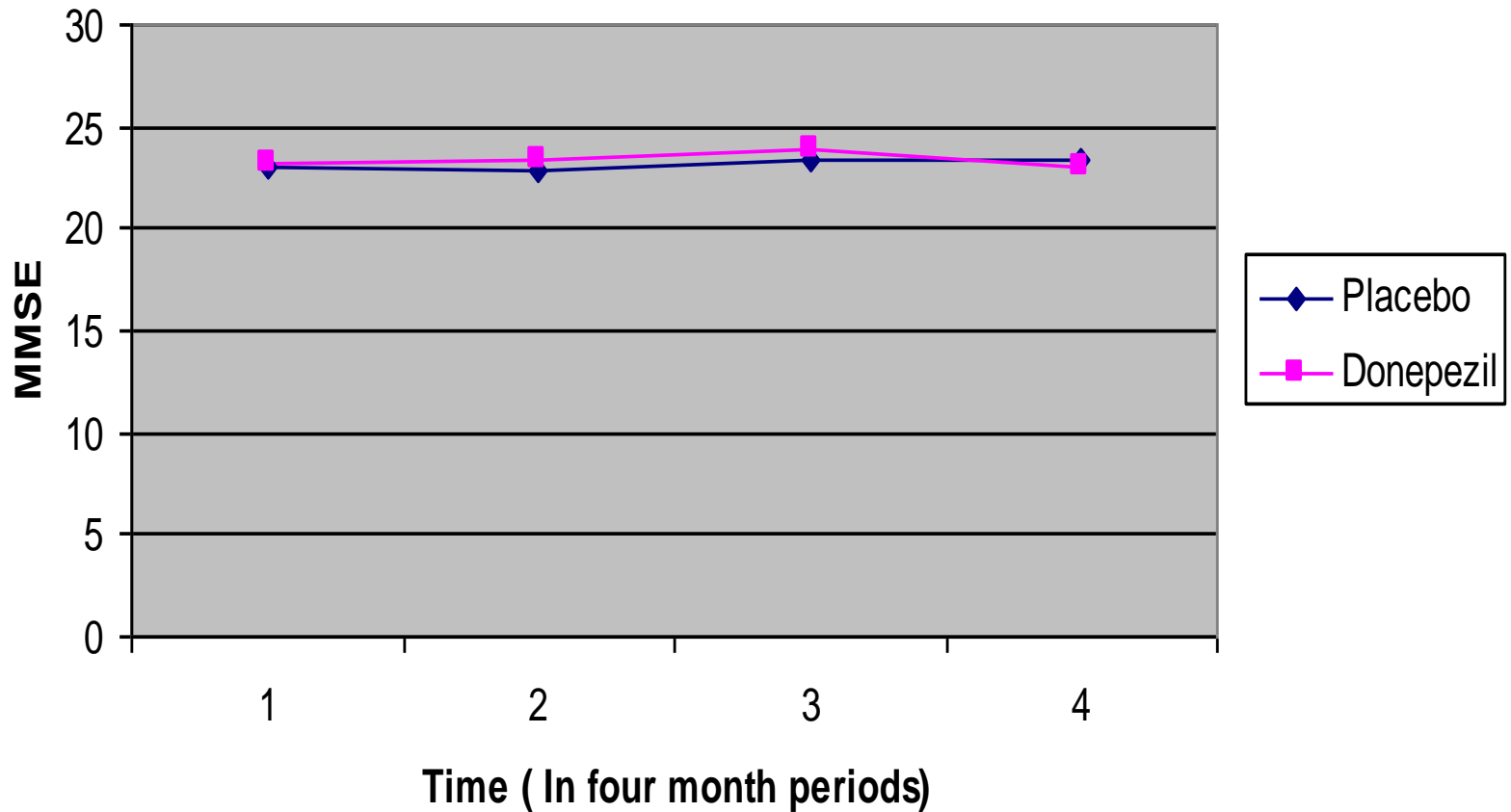
Stimulation therapy versus usual care



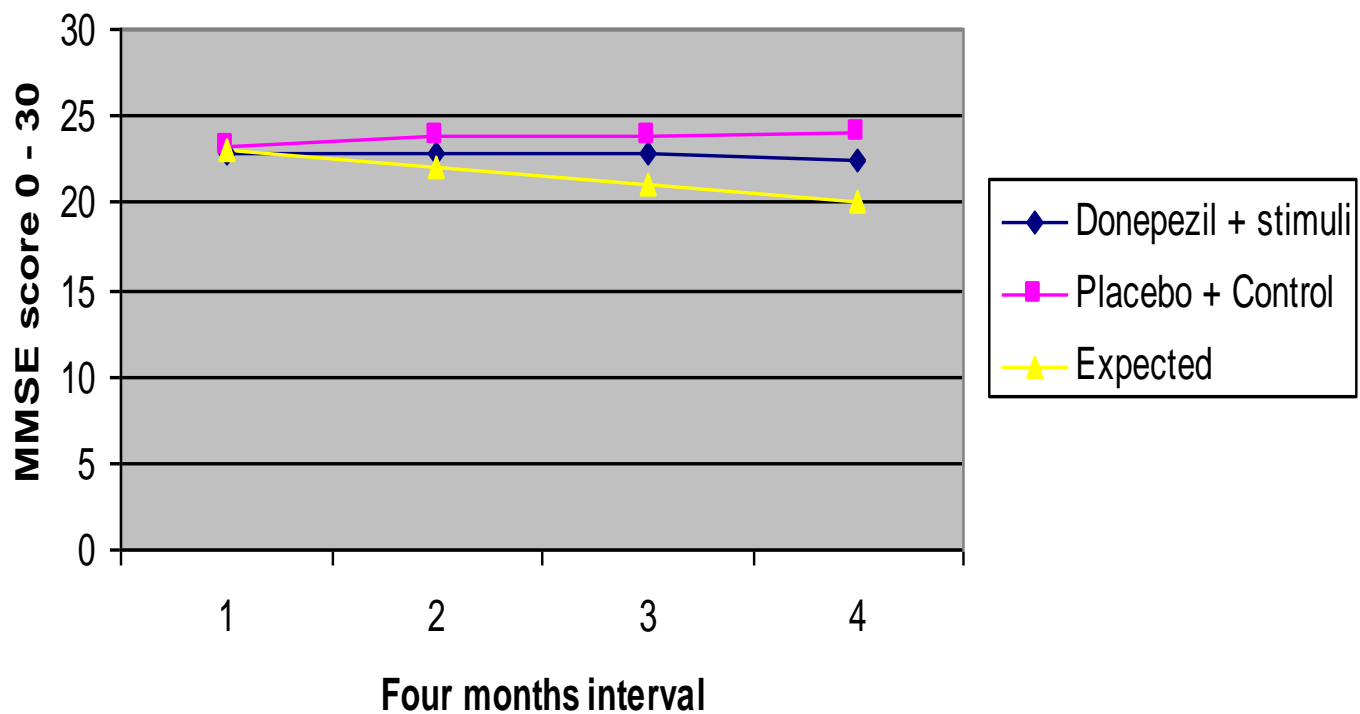
Clock drawing test according to municipality groups



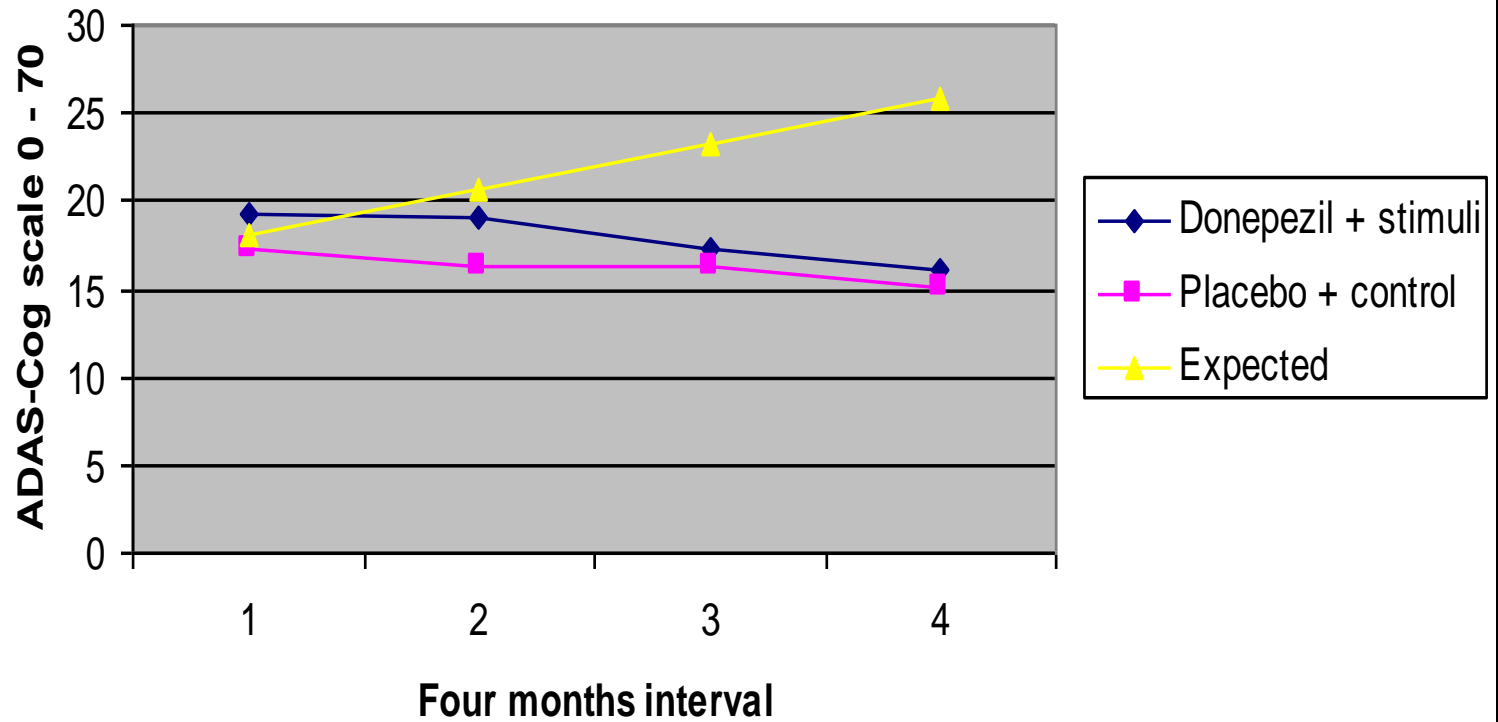
Donepezil versus placebo



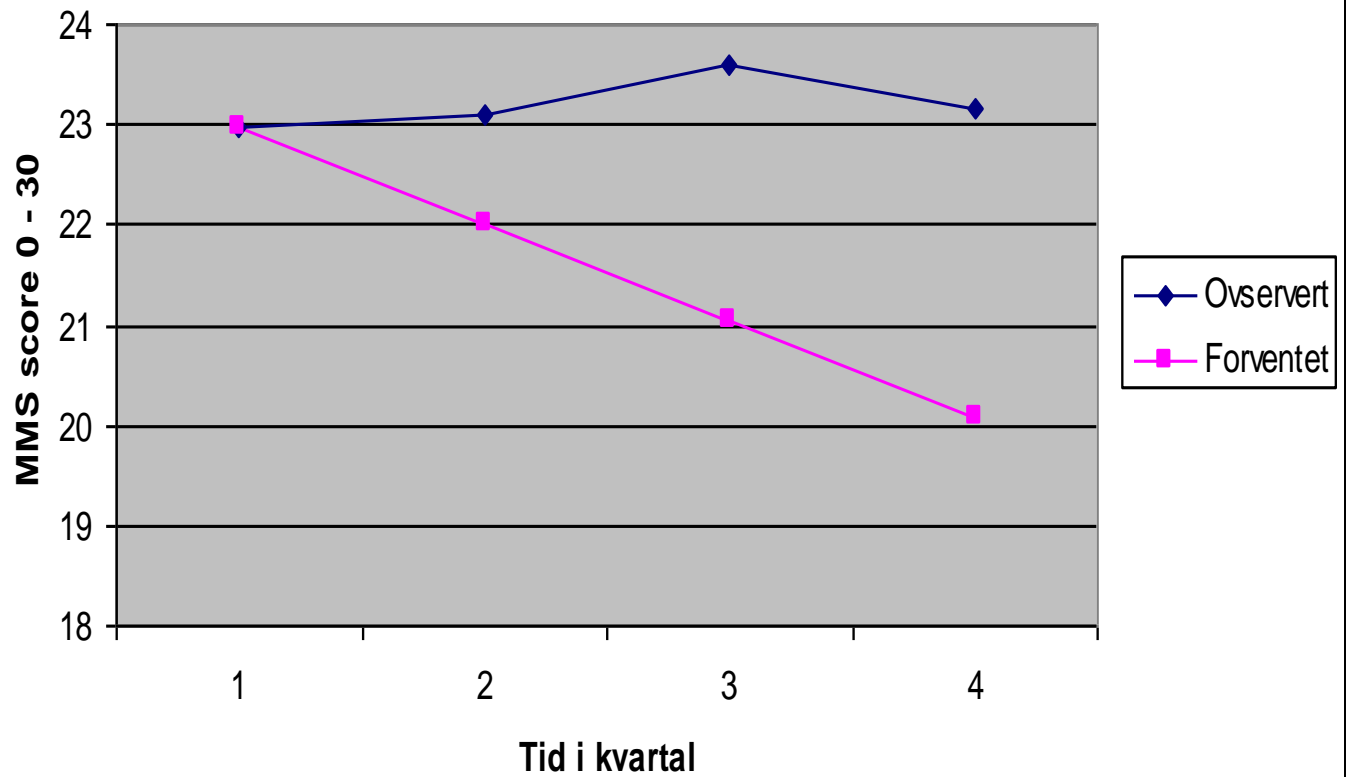
MMSE according to Donepezil + Stimuli versus Placebo + Control



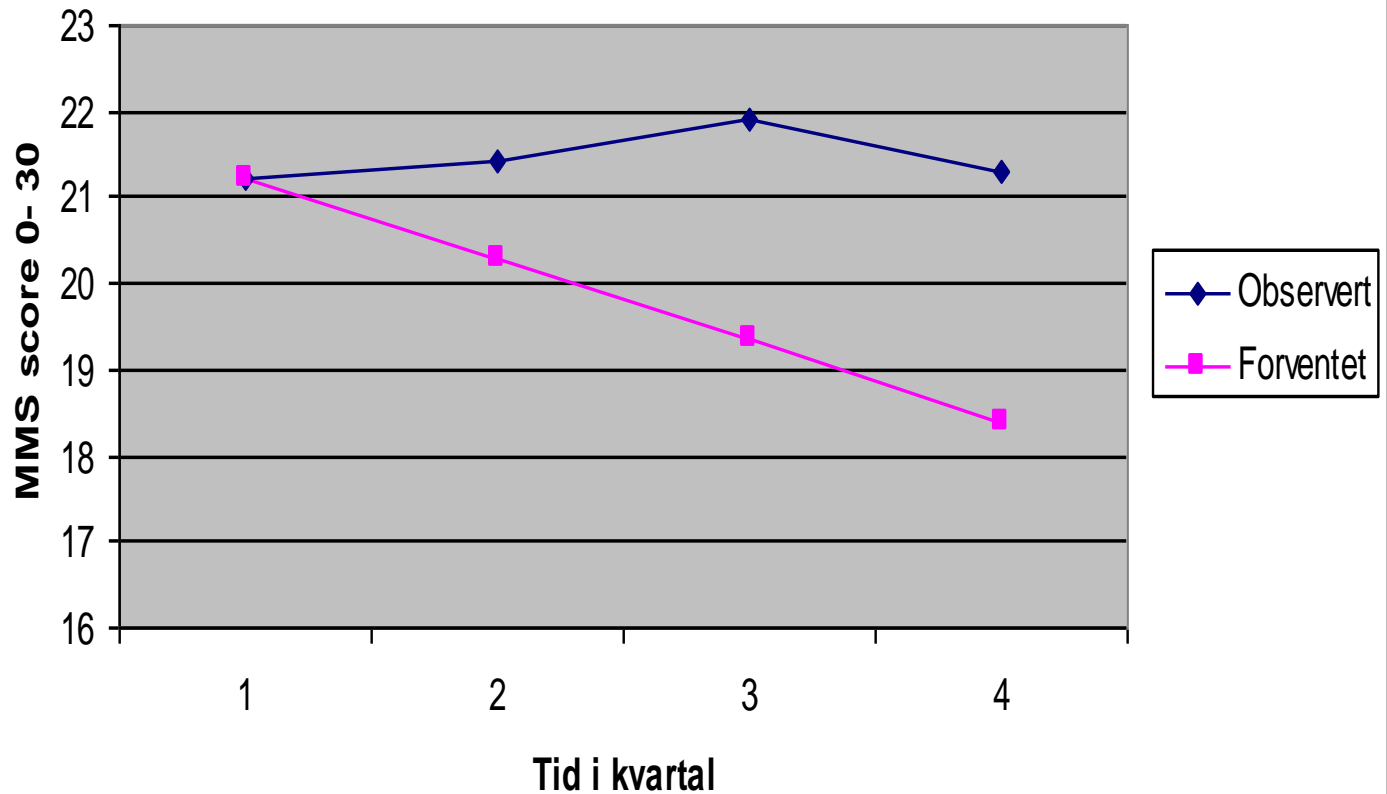
ADAS-Cog according to Donepezil + Stimuli versus Placebo + Control



Endringer i MMS score observert og forventet. All cases.



Endring i MMS score observert og forventet.
MMS score ved inklusjon < 26 n=131



Intention to treat analyses

	Studiemedisin				Kommunegrupper				Sum score	
	Placebo		Donepezil		Intervensjon		Kontroll			
	MMS	n	MMS	n	MMS	n	MMS	n	MMS	n
Test 1	23,1	90	23,2	90	22,9	103	23,5	77	23,1	180
Test 2	22,9	79	23,3	79	22,6	89	23,8	69	23,1	158
Test 3	23,4	78	23,8	75	22,9	85	24,4	68	23,6	153
Test 4	23,3	73	23,0	73	22,6	80	23,9	66	23,2	146

Medikamentelle bivirkninger

Medikamentgruppe

	Placebo	Donepezil	p-value
Antall medisinerte n	82	87	
Bivirkninger n(%)	8 (10)	22 (25)	0.008

Konklusjon

- **Klinisk forskning med validerte metoder er gjennomførbar i primærhelsetjenesten.**
- **Resultatene våre viser**
 1. Ulike rekrutteringsmetoder ga utvalg med ulike karakteristika (Ref BMC Medical Research Methodology)
 2. Ingen forskjell stimulering versus vanlig pleie
 3. Ingen forskjell Donepezil versus placebo
 4. Ingen forskjell Donepezil versus stimulering
 5. **Hele cohorten har bevart kognitiv og ADL funksjon i ett år.**

Tolkning

- **Det best oppnåelige resultat!**
- **Studien kan ha vært en intervensjon også overfor kontrollgruppene**
 - **(For)tett oppfølging og (for)god kontakt prosjekt ⇔ pasient/pårørende i begge kommunegruppene.**
 - **Store forventninger til resultatene**
 - **Bli sett, tatt på alvor og utredet**

Tolkning 2

- **Terapeutisk vindu for symptomatisk behandling**
 - Når det åpnes
 - Når det lukkes
- **Nedre terskel for stimulering**

Konklusjon

- Møte den fremtidige eldrebølgen med generelt økt fokus på aktivisering og stimulering
- Tidlig diagnostikk er viktig

Biobank

**Populasjonsbasert
screening ved
spørreskjema i posten
n=11807**

**Responders n(%)
3767 (31.3)**

**Inkludert etter screening
n=100**

**NEI på alle spørsmål om
kognitiv svikt. JA på spørsmål
om å delta. n=791**

Randomisering

**Utvalg til
kontrollgruppe for
biobank n=500**

**Inkludert i
kontrollgruppen
n=199**

Biobank - blodprøver

Alle kommuner

- Pasienter med Alzheimer`s sykdom n=150
- Kognitivt friske ≥ 65 år n=199
- Fraksjonerte blodprøver nedfrosset og lagret ved ISM, UiT, n=5200
- **Nasjonalt biobank for molekylær-biologisk demensforskning**