

26.07.2018 - 00:28 Uhr

Studie beweist: Intensive Kontrolle des Blutdrucks reduziert Risiko für leichte kognitive Störung (MCI) und kombiniertes Risiko für MCI und Demenz

Plus: - Genomanalyse aus Alzheimer-Studie könnte Basis für Präzisionsmedizin-Ansatz darstellen

Chicago (ots/PRNewswire) - Neue Forschungsergebnisse aus der staatlich geförderten SPRINT MIND Study, die bei der Alzheimer's Association International Conference (<https://www.alz.org/aaic/about/overview.asp>) (AAIC) 2018 in Chicago veröffentlicht wurden, zeigen zum ersten Mal eine signifikante Reduktion des Risikos für leichte kognitive Störung (MCI)* und des kombinierten Risikos für MCI und Demenz** durch die aggressive Senkung des systolischen Blutdrucks.

"Dies ist die erste randomisierte klinische Studie, mit der eine Reduktion der neuen MCI-Fälle allein bzw. des kombinierten Risikos für MCI und gesamte Demenz nachgewiesen wurde", sagte Jeff D. Williamson, MD, MHS, Professor of Internal Medicine and Epidemiology und Chief, Section on Gerontology and Geriatric Medicine an der Wake Forest School of Medicine. Williamson berichtete diese Ergebnisse auf der AAIC 2018.

Die Ergebnisse dieser breit angelegten, langfristigen klinischen Studie liefern den bisher stärksten Beweis, dass sich durch die Behandlung von hohem Blutdruck - weltweit eine der Hauptursachen für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems - das MCI- und Demenzrisiko reduzieren lässt.

"Diese Studie liefert die bisher überzeugendsten Daten, dass sich das MCI- und Demenzrisiko effektiv reduzieren lässt - insbesondere in Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren", sagte Maria C. Carrillo, PhD, Alzheimer's Association (<https://www.alz.org/>) Chief Science Officer. "Um neue MCI- und Demenzfälle weltweit zu reduzieren, müssen Mediziner und Patienten alles dafür tun, um den Blutdruck auf die in dieser Studie genannten Werte zu senken. Dadurch sinkt erwiesenermaßen das Risiko für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems."

Carrillo wies darauf hin, dass diese Ergebnisse in Einklang mit Populationsdaten der jüngsten Vergangenheit stehen, die einen Rückgang der neuen Demenzfälle in entwickelten westlichen Ländern nahelegen. Dieser Rückgang der Demenzfälle ist möglicherweise auf die bessere Beherrschung kardiovaskulärer Risikofaktoren in diesen Gesellschaften durch medikamentöse Behandlung, Raucherentwöhnung und ein stärkeres Bewusstsein für eine gesunde Lebensweise zurückzuführen.

Die Alzheimer's Association empfiehlt 10 Ideen, dein Gehirn zu lieben (https://www.alz.org/help-support/brain_health/10_ways_to_love_your_brain) auf Grundlage neuester Forschungsergebnisse.

"In Zukunft könnte die Reduktion von MCI und Demenz durch die ganzheitliche Behandlung des Patienten mit einer Kombination aus Medikamenten und Interventionen bezüglich modifizierbarer Risikofaktoren erreicht werden - so, wie wir es bereits bei Herzerkrankungen machen", schlug Carrillo vor. "Diese neuen Ergebnisse zum Thema Blutdruck lassen uns mit Spannung auf die U.S. POINTER Study warten, bei der es um das Management von kardiovaskulären Risikofaktoren im Rahmen einer Mehrkomponenten-Lebensstilintervention geht."

Die von der Alzheimer's Association durchgeführte U.S. Study to Protect Brain Health Through Lifestyle Intervention to Reduce Risk (U.S. POINTER (<https://alz.org/us-pointer/overview.asp>)) ist eine auf zwei Jahre angelegte klinische Studie, die von der Alzheimer's Association gefördert wird. Dabei wird untersucht, ob Lebensstilinterventionen die kognitive Funktionsfähigkeit bei älteren Erwachsenen erhalten können, bei denen ein erhöhtes Risiko für kognitiven Abbau besteht. Zu diesen Interventionen zählen körperliche Bewegung, Ernährungsberatung und -modifikation, kognitive und soziale Stimulation sowie verbessertes Selbstmanagement des Gesundheitszustands.

Intensive Kontrolle des Blutdrucks führt zu einem signifikanten Rückgang der neuen MCI-Fälle und des kombinierten Risikos für MCI und Demenz: SPRINT MIND Study

Williamson und seine Kollegen präsentierten auf der AAIC 2018 vorläufige Ergebnisse zum Risiko für Demenz und kognitiven Verfall aus der Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT (<https://www.nhlbi.nih.gov/science/systolic-blood-pressure-intervention-trial-sprint-study>)). SPRINT ist eine randomisierte klinische Studie, bei der zwei Strategien zur Behandlung von hohem Blutdruck (Hypertonie) in älteren Erwachsenen verglichen wurden: eine intensive Strategie mit einem Zielwert für den systolischen Blutdruck von unter 120 mmHg gegenüber einer Regelversorgung mit einem Zielwert für den systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg. SPRINT hat bereits den Nachweis geliefert, dass eine intensivere Kontrolle des Blutdrucks das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität reduziert (NEJM, 26.11.2015). Die Ergebnisse aus SPRINT sind in die klinischen Leitlinien 2017 der American Heart Association und des American College of Cardiology zur Hypertonie eingeflossen.

Bei SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) wurde untersucht, ob die zielgeführte Behandlung von Bluthochdruck das Risiko der Entstehung von Demenz und/oder MCI und das Gesamtvolumen von Läsionen der weißen Hirnsubstanz reduziert.

Für die Studie wurden 9.361 ältere Erwachsene mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (auf Basis des Framingham-Risk-Score), aber ohne Diagnose von Diabetes, Demenz oder erfahrener Schlaganfall rekrutiert. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer

lag bei 67,9 Jahren (Frauenanteil 35,6 %), und bei 8.626 (92,1 %) wurde mindestens eine kognitive Nachuntersuchung durchgeführt. Das primäre Outcome bei SPRINT MIND war die Inzidenzwahrscheinlichkeit einer Demenz. Zu den sekundären Outcomes gehörten MCI und das zusammengefasste Outcome aus MCI und/oder Demenzwahrscheinlichkeit. Jedes Outcome wurde von einem auf die Behandlungsgruppen verblindeten Expertengremium entschieden.

Die Rekrutierung für SPRINT begann im Oktober 2010. Nach einem Jahr lag der mittlere systolische Blutdruck in der intensiven Behandlungsgruppe bei 121,4 mmHg und in der regulären Behandlungsgruppe bei 136,2 mmHg. Die Behandlung wurde im August 2015 aufgrund einer Reduktion des kardiovaskulären (CVD) Risikos nach einem mittleren Nachsorgezeitraum von 3,26 Jahren eingestellt; die kognitive Beurteilung wurde aber bis zum Juni 2018 fortgesetzt.

Intervention - Zitat aus NEJM, 26.11.2015: "Alle wichtigen Klassen von Blutdruck senkenden Medikamenten wurden in die Arzneimittelliste aufgenommen und den Teilnehmern kostenlos zur Verfügung gestellt. Die SPRINT-Prüfer konnten auch andere Blutdruck senkenden Medikamente verschreiben (nicht von der Studie übernommen). Der Prüfplan empfahl die Verwendung von Arzneimittelklassen mit der stärksten Evidenz einer Reduktion der kardiovaskulären Outcomes, schrieb dies aber nicht vor. Dies umfasste Thiaziddiuretika (empfohlen als Erstlinienbehandlung), Schleifendiuretika (für Teilnehmer mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz) und beta-adrenerge Blocker (für Teilnehmer mit koronarer Herzerkrankung)."

"Die Teilnehmer wurden in den ersten 3 Monaten jeden Monat und anschließend alle 3 Monate gesehen. Die Medikamente für die Teilnehmer in der behandlungsintensiven Gruppe wurden jeden Monat so angepasst, dass ein Zielwert für den systolischen Blutdruck von unter 120 mmHg erreicht wurde. Bei Teilnehmern in der regulären Behandlungsgruppe wurden die Medikamente so angepasst, dass ein Zielwert für den systolischen Blutdruck von 135 bis 139 mmHg erreicht wurde. Die Dosis wurde reduziert, wenn der systolische Blutdruck bei einem einzelnen Termin auf unter 130 mmHg oder bei zwei aufeinanderfolgenden Terminen auf unter 135 mmHg fiel. ... im Rahmen der Behandlungsstrategie wurde eine Lebensstilmodifikation empfohlen."

Bei SPRINT MIND fanden die Forscher in der intensiven Blutdruck-Behandlungsgruppe eine um 19 Prozent niedrigere Quote neuer MCI-Fälle ($p=0,01$; statistisch signifikant). Das kombinierte Outcome aus MCI plus wahrscheinlicher gesamter Demenz war bei der intensiven vs. der regulären Behandlungsgruppe um 15 Prozent niedriger ($p=0,02$). Es gab eine nicht signifikante Reduktion bei der wahrscheinlichen Demenz alleine ($RQ=0,83$, $p=0,10$).

Unerwünschte Ereignisse - Zitat aus NEJM, 26.11.2015: "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 1793 Patienten in der intensiven Behandlungsgruppe (38,3 %) und bei 1736 Patienten in der regulären Behandlungsgruppe auf (37,1 %) (Risikoquotient bei intensiver Behandlung, 1,04; $p=0,25$). In der intensiven Behandlungsgruppe war die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Hypotonie, Synkopen, abnormale Elektrolytenwerte sowie akutes Nierenversagen) höher als in der regulären Behandlungsgruppe (Stürze mit Verletzungen oder Bradykardie sind hiervon ausgenommen). Eine bei einem Kliniktermin beurteilte orthostatische Hypertonie war in der intensiven Behandlungsgruppe deutlich seltener. Bei insgesamt 220 Teilnehmern in der intensiven Behandlungsgruppe (4,7 %) und 118 Teilnehmern in der regulären Behandlungsgruppe (2,5 %) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie möglicherweise oder definitiv mit der Intervention in Zusammenhang stehen (Risikoquotient, 1,88; $p<0,001$) [die Gesamtzahl der SUE nach Gruppe unterschied sich aber nicht]. Die Größenordnung und das Schema der Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen gemäß der Behandlungszuteilung unter Teilnehmern mit einem Mindestalter von 75 Jahren waren mit denen der Gesamtkohorte vergleichbar."

"Diese Ergebnisse unterstreichen, wie wichtig eine gute Kontrolle des Blutdrucks ist, besonders für Menschen ab 50", sagte Williamson. "Die Ergebnisse von SPRINT-MIND sind deshalb besonders aussagekräftig, da 30 Prozent der Teilnehmer Afroamerikaner und 10 Prozent Hispanoamerikaner waren."

"Ärzte und der Großteil ihrer Patientengemeinde mit erhöhtem Blutdruck sollten sich das sofort zu Herzen nehmen, um ihr Herz - und ihr Gehirn - gesund zu halten. Diese neuen Ergebnisse zum Erhalt der kognitiven Gesundheit liefern ein weiteres wichtiges Argument, um im mittleren Lebensalter eine gesunde Lebensweise anzufangen und beizubehalten", ergänzte Williamson.

MRT-Ergebnisse aus SPRINT MIND

In einem dazugehörigen, auf der AAIC 2018 präsentierten Abstract stellte Ilya Nasrallah, MD, PhD, von der University of Pennsylvania (Philadelphia) die vorläufigen Ergebnisse von 673 Teilnehmern aus SPRINT MIND vor, die für eine MRT- (Magnetresonanztomografie-)Untersuchung des Gehirns rekrutiert wurden. Zu den primären Outcomes zählten die Änderung des Gesamtvolumens von Läsionen der weißen Hirnsubstanz (White Matter Lesions, WML) und des Gesamthirnvolumens (Total Brain Volume, TBV). Bei 454 Teilnehmern (67,4 %) wurden mit einem Median von 3,98 Jahren nach der Randomisierung MRT-Nachuntersuchungen durchgeführt.

In dieser Teilstudie erhöhte sich das WML-Volumen in beiden Behandlungsgruppen; in der intensiven Behandlungsgruppe war die Erhöhung allerdings deutlich weniger stark. Bei der Änderung des Gesamthirnvolumens lag kein signifikanter Unterschied vor.

- In der intensiven Behandlungsgruppe erhöhte sich das WML-Volumen um 0,28 cm³ gegenüber 0,92 cm³ in der regulären Behandlungsgruppe (mittlere Differenz=0,64 cm³, $p=0,004$).
- In der intensiven Behandlungsgruppe verringerte sich das TBV um 27,3 cm³ gegenüber 24,8 cm³ in der regulären Behandlungsgruppe (mittlere Differenz=2,54 cm³, $p=0,16$).

Läsionen der weißen Hirnsubstanz lassen häufig auf eine Erkrankung der kleinen Blutgefäße schließen und sind mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall, Demenz und Mortalität assoziiert. Läsionen der weißen Hirnsubstanz werden mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Demenz in Verbindung gebracht; es ist aber nicht ausgeschlossen, dass sie auch einen Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit darstellen. Es kann vorkommen, dass bei Demenz-Patienten gleichzeitig eine Alzheimer-Krankheit und Läsionen der

weißen Hirnschicht vorliegen. Forschungsergebnisse haben ergeben, dass Menschen, bei denen mehr als eine krankheitsbedingte Veränderung des Gehirns vorliegt, an stärkeren kognitiven Funktionsstörungen leiden.

Genomanalyse aus Phase-2a-Alzheimer-Studie mit ANAVEX®2-73 könnte Basis für Präzisionsmedizin-Ansatz darstellen

"In der Präzisionsmedizin geht es darum, zur richtigen Zeit dem richtigen Patienten die richtige Therapie zu verabreichen, speziell auf die Biologie des Patienten abgestimmt", sagt Professor Harald Hampel, MD, PhD, MA, MSc, AXA Research Fund & Sorbonne University Excellence Chair, Abteilung für Neurologie, Universität Sorbonne (Paris).

Die Präzisionsmedizin soll eine maßgeschneiderte Gesundheitsversorgung ermöglichen, bei der die individuelle Situation und die besonderen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigt werden. Oft wird der Blick dabei auf Gene, Umfeld und Lebensgewohnheiten gerichtet. Dieser auch als personalisierte Medizin bekannte Ansatz hat sich bei der Behandlung von Krebs und Atemwegserkrankungen bereits etabliert.

Auf der AAIC 2018 präsentierten Hampel und Kollegen die Ergebnisse eines innovativen Versuchs, um die Präzisionsmedizin bei Studien zu Alzheimer-Therapien einen Schritt nach vorne zu bringen. Anavex Life Sciences (AVXL) führte eine 57 Wochen dauernde Phase-2a-Studie zu ANAVEX®2-73 durch, ein selektiver Sigma-1-Rezeptoragonist. Für die Studie wurden 32 Patienten mit leichter bis mäßiger Alzheimer-Krankheit rekrutiert. Bei allen Studienteilnehmern wurden die gesamte Genom-DNA und -RNA analysiert, was die Analyse von 33.311 Genen und 860 Signalbahnen ergab.

Das Unternehmen identifizierte mehrere genetische Varianten, die das Ansprechen auf das Medikament beeinflussten, einschließlich SIGMAR1, auf das ANAVEX®2-73 abzielt, und COMT, ein an der Gedächtnisfunktion beteiligtes Gen. Weiter wurde herausgefunden, dass der Ausschluss von Menschen mit diesen Varianten (~20 % der Studiengruppe) - mit verbleibenden 80 % der Population - zu verbesserten Scores auf Goldstandard-Kognitionstests (MMSE) und Aktivitäten des täglichen Lebens (ADCS-ADL) ($p < 0,05$) führte.

- Die Einbeziehung von Teilnehmern mit einer leichteren Erkrankung (Baseline-MMSE ≥ 20) und der Ausschluss von Teilnehmern mit einer SIGMAR1-Variante führte zu einer Verbesserung von 1,7 (MMSE) bzw. 3,9 (ADCS-ADL) (Woche 57).
- Der zusätzliche Ausschluss der COMT-Variante führte zu einer Verbesserung des Score von 2,0 (MMSE) bzw. 4,9 (ADCS-ADL) (Woche 57).

"Nach dem Erfolg der Präzisionsmedizin in der Onkologie ist diese Studie ein großer Fortschritt, weg von der Entwicklung medikamentöser Allheilmittel für Alzheimer-Patienten", sagte Hampel. "Wir wollen mittels Präzisionsmedizin die Ursachen und den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung gezielter behandeln und die Prävention voranbringen. Wir begrüßen, dass mehrere Studien zu diesem neuartigen Ansatz in Planung sind oder bereits angestoßen wurden."

Nach Aussage des Unternehmens werden diese Patienten-Selektionsmarker bei einer bevorstehenden Phase-2b/3-Studie zu ANAVEX®2-73 angewandt.

Informationen zur Alzheimer's Association International Conference® (AAIC®)

Die Alzheimer's Association International Conference (AAIC) ist die international größte Tagung führender Forscher auf den Gebieten der Alzheimer-Krankheit und anderer Demenzerkrankungen aus aller Welt. Im Rahmen des Forschungsprogramms der Alzheimer's Association dient die AAIC als Katalysator, um neues Wissen über Demenzerkrankungen zu generieren und eine dynamische und kollegiale Forschungsgemeinschaft zu fördern.

AAIC 2018 Homepage: alz.org/aaic

AAIC 2018 Newsroom: alz.org/aaic/press

Informationen zur Alzheimer's Association®

Die Alzheimer's Association ist der führende freiwillige Zusammenschluss von Gesundheitsexperten in der Alzheimer-Behandlung, -Forschung und Betreuung. Unsere Mission ist es, die Alzheimer-Krankheit durch Fortschritte in der Forschung zu beseitigen, Behandlung und Unterstützung für alle Beteiligten bereitzustellen und zu verbessern und das Demenzrisiko durch die Förderung von Gehirnfitness zu reduzieren. Wir streben nach einer Welt ohne Alzheimer. Besuchen Sie alz.org oder kontaktieren Sie uns unter der folgenden Rufnummer: +1 800.272.3900.

*Leichte kognitive Störung (MCI) - MCI verursacht einen leichten, aber merklichen und messbaren kognitiven Abbau, einschließlich Gedächtnis- und Denkleistung. Diese Veränderungen sind aber nicht so gravierend, dass sie den Alltag oder die unabhängige Lebensweise beeinträchtigen. Eine Person mit MCI hat ein erhöhtes Risiko, an Alzheimer oder einer anderen Form der Demenz zu erkranken. MCI führt aber nicht zwangsläufig zu Demenz. Bei manchen Menschen bleibt die MCI stabil oder löst sich von alleine auf.

**Demenz - Eine allgemeine Bezeichnung für Gedächtnisverlust und sonstigen kognitiven Abbau, der so schwer ist, dass er das tägliche Leben beeinträchtigt. Demenz beschreibt keine spezifische Erkrankung, sondern eine Gruppe von Symptomen. Der Anteil der Alzheimer-Krankheit an der Demenzpopulation liegt bei 60 bis 80 Prozent. Die vaskuläre Demenz nach einem Schlaganfall ist die zweithäufigste Form der Demenz. Zahlreiche andere Gesundheitsprobleme können Demenzsymptome verursachen, auch solche, die reversibel sind, beispielsweise Störungen der Schilddrüsenfunktion und Vitaminmangel.

***Alzheimer-Krankheit und Alzheimer-Demenz - Alzheimer ist eine Form der Demenz, die Störungen der Gedächtnis- und Denkleistung und Verhaltensprobleme verursacht. Die Symptome entwickeln sich langsam und verschlimmern sich mit der Zeit derart, dass sie die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen. Plaques und Fibrillen, zwei abnormale Strukturen, werden mit der Beschädigung und Abtötung von Nervenzellen bei Alzheimer-Patienten in Verbindung gebracht. Plaques sind Ablagerungen von Beta-Amyloid, das Fragment eines Proteins, das sich in den Zwischenräumen der Nervenzellen ansammelt. Fibrillen sind gedrehte Fasern des intrazellulären Tau-Proteins. Die Zerstörung und das Absterben der Nervenzellen sind die Ursache für den Gedächtnisverlust, die Persönlichkeitsstörungen, die Probleme bei Aktivitäten des täglichen Lebens und andere Symptome der Alzheimer-Demenz.

- Jeff Williamson, MD, MHS, et al. A Randomized Trial of Intensive Versus Standard Systolic Blood Pressure Control and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia: Results from SPRINT MIND. Gefördert durch: U.S. National Institutes of Health (NIH), einschließlich National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institute on Aging (NIA) und National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS); U.S. Department of Veterans Affairs.
- Ilya Nasrallah, MD, PhD, et al. A Randomized Trial of Intensive Versus Standard Systolic Blood Pressure Control on Brain Structure: Results from SPRINT MIND MRI. Gefördert durch: U.S. National Institutes of Health, einschließlich National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institute on Aging und National Institute of Neurological Disorders and Stroke; U.S. Department of Veterans Affairs.
- Harald Hampel, Prof., MD, PhD, et al. Full Genomic Analysis of ANAVEX®2-73 Phase 2a Alzheimer's Disease Study Identifies Biomarkers Enabling Targeted Therapy and a Precision Medicine Approach. Gefördert durch: Anavex Life Sciences Corp.
- Harald Hampel, Prof., MD, PhD, et al. Systematic Processing of Full Genomic Analysis of ANAVEX®2-73 Phase 2a Alzheimer's Disease Study Identifies Biomarkers Enabling a Precision Medicine Approach. Gefördert durch: Anavex Life Sciences Corp.

Logo - https://mma.prnewswire.com/media/721324/AAIC_2018_Logo.jpg

Kontakt:

Alzheimer's Association AAIC Press Office
312-949-8710
aaicmedia@alz.org
Niles Frantz
Alzheimer's Association
312-335-5777
nfrantz@alz.org

Diese Meldung kann unter <https://www.presseportal.ch/de/pm/100018143/100818292> abgerufen werden.