

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Zuwendungsempfänger:</b>    | Charité – Universitätsmedizin Berlin  |
| <b>Förderkennzeichen:</b>      | 01KG0822  |
| <b>Vorhabensbezeichnung:</b>   | Randomisierte, kontrollierte Studie zur Anwendung von Simvastatin bei leichter kognitiver Störung (SIMaMCI) |
| <b>Laufzeit des Vorhabens:</b> | 01.11.2008 – 31.05.2021   |

## Inhaltsverzeichnis

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | Kurzdarstellung .....   | 3  |
| 1.   | Aufgabenstellung .....  | 3  |
| 2.   | Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde .....  | 3  |
| 3.   | Planung und Ablauf des Vorhabens .....  | 3  |
| 4.   | Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde .....   | 10 |
| 5.   | Zusammenarbeit mit anderen Stellen .....  | 10 |
| II.  | Eingehende Darstellung .....  | 15 |
| 1.   | Verwendung der Zuwendung; und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele .....                                  | 15 |
| 1.1. | Darstellung der Kohorte .....   | 16 |
| 1.2. | Prüfung des CDR -Summenwertes .....   | 18 |
| 1.3. | Veränderung im ADAS-Cog und des FCSRT Wert .....  | 19 |
| 2.   | Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises .....  | 22 |
| 3.   | Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit .....   | 22 |
| 4.   | Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans .....                           | 22 |
| 5.   | Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger (ZE) bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen ..... | 22 |
| 6.   | Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse .....  | 23 |
| III. | Literatur .....   | 24 |
|      | Tabelle 1: Übersicht zur Planung und Ablauf des Vorhabens .....   | 5  |
|      | Tabelle 2: Behandlungsplan .....  | 9  |
|      | Tabelle 3 Anzahl der Patienten für die unterschiedlichen Studiengruppen .....   | 16 |
|      | Tabelle 4 Durchschnittswerte der neurologischen Testungen .....   | 17 |
|      | Tabelle 5 $\Delta$ -Werte für ADAS-Cog und FCSRT .....  | 21 |
|      | Abbildung 1 CDR Summenwerte .....   | 18 |
|      | Abbildung 2 Längsschnitt Liniendiagramm des $\Delta$ -CDR Summenwertes .....  | 19 |
|      | Abbildung 3 Längsschnitt Liniendiagramm des $\Delta$ -ADAS-Cog .....  | 20 |
|      | Abbildung 4 Längsschnitt Liniendiagramm des $\Delta$ -FCSRT ('FCSRT Freie Wiedergabe') .....  | 20 |
|      | Abbildung 5 Längsschnitt Liniendiagramm des $\Delta$ -FCSRT ('FCSRT Summe Wiedergabe') .....  | 21 |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|          |  |
|----------|--|
| AD       | Alzheimer Demenz   |
| ADAS     | Alzheimer's Disease Assessment Scale                           |
| APOE     | Apolipoprotein Epsilon   |
| CDR      | Clinical Dementia Rating                                       |
| CDR-SOB  | Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes                        |
| CERAD    | Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease     |
| DSMB     | Data and Safety Monitoring Board                               |
| DMD      | Disease modifying drug   |
| EKG      | Elektrokardiogramm   |
| FCSRT    | Free and Cued Selective Reminding Test                         |
| ITT      | Intent to treat Population                                     |
| LKS      | Leichte kognitive Störung                                      |
| MADRS    | Montgomery-Asberg Depression Rating Scale                      |
| MCI      | Mild cognitive impairment                                      |
| MMSE     | Mini-Mental-Status-Tests                                       |
| RUD lite | Resource Utilization of Dementia Scale- shorted version        |
| SAE      | Schweren unerwünschten Ereignisse                              |
| SIMaMCI  | Randomized Controlled Trial of Simvastatin in Amnestic MCI     |
| T3MS     | Telefonische Version des Modifizierten Mini-Mental-Status-Test |
| WMS-LM   | Wechsler Memory Scale – Logical Memory                         |

## **I. Kurzdarstellung**

### **1. Aufgabenstellung**

Die SIMaMCI Studie wurde durchgeführt um herausfinden, ob man das Risiko an einer Demenz insbesondere vom Alzheimer-Typ zu erkranken durch die Einnahme des Cholesterinsenkers Simvastatin vermindern kann. Klinische Studien haben gezeigt, dass Simvastatin nicht nur zur Senkung des Cholesterin-Wertes im Blut führt, sondern auch die Menge von Amyloid-beta Proteinen (A-beta 1-42 und 1-40) in der Gehirnflüssigkeit beeinflusst, zwei Proteinen die als Surrogatmarker der Alzheimererkrankung gelten (Fassbender et al. 2001; Kojro et al. 2001). In weiterführenden Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Probanden die über einen längeren Zeitraum Simvastatin nahmen verglichen mit einer Placebogruppe ein reduziertes Risiko aufwiesen, eine Alzheimerdemenz (AD) zu entwickeln (Bernick et al. 2005; Li et al. 2004). Basierend auf diesem klinisch-wissenschaftlichen Hintergrund wurden für die Teilnahme an der SIMaMCI-Studie Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (LKS; im Englischen mild cognitive impairment kurz MCI genannt) gesucht, da diese Gruppe von Patienten ein erhöhtes Risiko hat eine AD zu entwickeln (Petersen & Morris 2005).

### **2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

Durch den demografischen Wandel steigt der Anteil älterer in der Bevölkerung kontinuierlich, was zur Folge hat, dass die Prävalenz der Alzheimererkrankung und konsekutiv die durch die Alzheimererkrankung verursachte Demenz stetig steigt. Bis 2050 geht man in Deutschland von mehr als 2,7 Millionen Menschen aus (Alzheimer Europe 2019). Auf Grundlage dessen und des, auch bis zum Zeitpunkt des Verfassens des Abschlussberichtes, Fehlens etablierter krankheitsmodifizierender Therapien und wirksamer präventiver Maßnahmen (Zetterberg & Bendlin 2021), gilt es weiterhin die Grundlagen der Alzheimerkrankheit zu erforschen und mögliche Behandlungsmethoden zu entwickeln.

### **3. Planung und Ablauf des Vorhabens**

Gemäß dem eingereichten Projektantrag wurde die Studie nach den in Tabelle 1 aufgeführten Eckdaten und Arbeitsschritten durchgeführt. Die Studie wurde als eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie konzipiert. Die einzelnen Punkte des Studienablaufes und der Planung sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Im Laufe der Durchführung der Studie wurde im Hinblick auf die Rekrutierung 2014 zunehmend offenbar, dass die Zahl der mit Cholesterinsenkern behandelten Patienten seit Beginn und Konzeptualisierung der Studie in Deutschland deutlich angestiegen war, wobei Simvastatin mit 88% im Jahr 2011 den größten Marktanteil hatte (Höer & Klein 2013). Im ursprünglichen Konzept der Studie war vorgesehen, dass nur Patienten ohne

Vorbehandlung mit einem Cholesterinsenker in die Studie eingeschlossen werden dürfen. Es wurde also auf Grund der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zunehmend schwieriger geeignete Patienten zu identifizieren, die zuvor noch keinen Lipidsenker eingenommen hatten. Nach sorgfältiger Analyse der publizierten Daten und Sichtung der vorhandenen Literatur, liess sich feststellen, dass insbesondere kognitive Effekte von Statinen erst in höheren Dosen nachweisbar sind. So zeigten damals z.B. Sparks et al. (2006) das Atorvastatin bei mittelschwerer AD erst bei 80 mg einen messbaren positiven Effekt zeigt. In Absprache mit dem Data Safety Monitoring Board (DSMB) wurde fortfolgend das Studienprotokoll dahingehend geändert, dass Probanden die Statine niedrig dosiert (max. 20 mg Simvastatin oder äquivalent ein anderer Cholesterinsenker) nicht länger als zwei Jahre vor dem Eintritt in die Studie eingenommen hatten, ebenfalls in die Studie aufgenommen werden konnten. Gleichzeitig wurde auch der primäre Endpunkt der Studie angepasst. Ursprünglich war der Zeitraum bis zur Konversion, also die Zeit vom Eintritt in die Studie mit der Diagnose eines MCI (CDR Global Score/Schweregrad von 0,5) bis zum Auftreten einer Demenz, gemessen an einem globalen CDR Wert von 1,0 als primäre Outcome-Variable definiert worden (Hughes et al. 1982). Im initialen Konzept der Studie sollten MCI-Patienten für mindestens 24 Monate bis zu maximal 60 Monaten in der Studie verbleiben und nachverfolgt werden. Im Jahr 2014 wurde dies jedoch angepasst, da es sich inzwischen als klinischer Standard etabliert hatte, den CDR-SOB zu nutzen, sprich der Summenwert aus den einzelnen Unterkategorien des CDR Tests (sum of boxes) gebildet, da dieser ein sensitiveres Maßeinheit für Veränderungen darstellt (Kozauer & Katz 2013; Ito & Hutmacher 2014). Dadurch wurde es möglich eine Analyse der primären Outcomevariable bereits nach einer Periode von 24 Monaten durchzuführen (Ito & Hutmacher 2014). Um die statistische Signifikanz zu verbessern wurde ein neuer flexibler Behandlungszeitraum innerhalb der SIMaMCI-Studie definiert mit einem Mindest-Behandlungszeitraum von 24 Monaten, gefolgt von einer zusätzlichen, weiterhin doppelt-blinden Behandlung und Studiendauer von zusätzlich bis zu zwei Jahren.

Des Weiteren wurde innerhalb der Laufzeit des Projekts beschlossen ein Long-Term Follow-Up durchzuführen. Man wollte von Patienten, die das Ende der Studie erreicht hatten herausfinden, wie sie sich in den abhängigen Variablen CDR, ADCS-ADL und im Verlauf nach Ende der Studie verändert hatten. Da man die Verfolgbarkeit ökonomisch gestalten wollte, wurde die Mehrheit dieser Interviews telefonisch durchgeführt, weswegen die telefonische Version des Modifizierten Mini-Mental-Status-Tests (T3MS) zum Einsatz kam (Alexopoulos et al. 2006). Ansonsten wurden alle Tests telefonisch durchgeführt. Der zu Grunde liegende Behandlungsplan ist in Tabelle 2 abgebildet.

**Tabelle 1**

*Tabelle 1: Übersicht zur Planung und Ablauf des Vorhabens*

| Planung & Voraussetzungen          |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Hypothese</b>                   | <p><u>Primäre Hypothese:</u><br/>Bei Patienten mit leichter kognitiver Störung reduziert 60 mg Simvastatin im Vergleich zur Behandlung mit 20 mg Simvastatin oder Placebo signifikant das Risiko der Entwicklung einer Alzheimer Demenz.</p> <p><u>Sekundäre Hypothesen:</u><br/>1. Der Nutzen einer Behandlung mit Simvastatin ist größer bei Probanden mit einem niedrigen <math>\beta</math>-Amyloid-Spiegel (<math>A\beta_{42}</math> 530ng/l; <math>A\beta_{40}</math> 5612 ng/l) bzw. mit einem erhöhten Tau-Spiegel (t-Tau 350 ng/l; p-Tau 60 ng/l) im Liquor im Vergleich zu Patienten über/ unter den entsprechenden Grenzwerten.<br/>2. Der Nutzen einer Behandlung mit Simvastatin ist bei Trägern des APO-E4-Allels größer als bei Trägern anderer APO-E-Allele.</p> |
| <b>Rationale</b>                   | <p>Probanden mit LKS weisen ein hohes Risiko auf eine Alzheimer Demenz (AD) zu entwickeln. Simvastatin kann die Produktion von <math>\beta</math>-Amyloid im Gehirn, einem Protein welches eng mit der Entwicklung der AD verbunden ist, verringern. Darüber hinaus kann Simvastatin möglicherweise den oxidativen Stress und chronische Entzündungsreaktionen reduzieren. Simvastatin kann mit einem Anstieg der endothelialen NO-Synthetase vergesellschaftet sein und zu einer verbesserten Endothelfunktion beitragen. Simvastatin überquert die Blut-Hirn-Schranke und beeinflusst die Phospholipid-Transfer-Proteinaktivität und den Phospho-tau-181 Level. Simvastatin schützt kortikale Neurone vor Exzitotoxizität.</p>   |
| <b>Zeitplan</b>                    | <p>Studienstart / Rekrutierungsstart: 1.11.2008<br/>Rekrutierungsende: 31.08.2018<br/>Studienende: 31.05.2021</p>  |
| <b>Statistische Analyse</b>        | <p>Der primäre Endpunkt CDR-SOB wird durch Anwendung eines gemischten linearen Modells für Wiederholungsmessungen analysiert. Der sekundäre Endpunkt der Zeit bis zum Auftreten einer Demenz wird durch Anwendung des Log-rank- Tests auf Unterschiede zwischen zwei Überlebensfunktionen geprüft. Für die Analyse aller anderen Variablen werden deskriptive Standardverfahren verwandt, einschließlich graphischer Darstellungen der empirischen Verteilungen anhand von Histogrammen oder kumulativen Verteilungsfunktionen.</p>  |
| <b>Anzahl der Teilnehmer</b>       | <p>Anzahl der voruntersuchten Teilnehmer (n = 1400)<br/>Anzahl einzuschließender Teilnehmer (n = 520); pro Gruppe n=260 Patienten<br/>Anzahl der Teilnehmer, die auszuwerten sind (n = 320)</p>  |
| <b>Studienpopulation</b>           | <p>Probanden im Alter von 55 - 90 Jahren mit MCI, mit einem Risiko eine Alzheimer Demenz zu entwickeln.</p>  |
| <b>Placebo/ Referenzmedikation</b> | <p>Referenzmedikation: Gabe von 60 mg/d von Simvastatin (oral); Placebo: orale Einnahme von 20 mg Simvastatin oder Placebomedikation, die nicht zu unterscheiden ist vom Verum hinsichtlich Farbe, Geschmack, Geruch und Gestalt.</p>  |
| <b>Studiendesign</b>               | <p>Zwei-armige Studie: Die Randomisierung wird nach Vormedikation mit Statinen stratifiziert. Die beiden Strata sind: (1) „ohne Statine“: Patienten die</p>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>kein Statin einnehmen und die keine Indikation zur Statinbehandlung haben (entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie)</p> <p>(2) „niedrige Dosis“: Patienten, die mit Statinen in niedriger Dosierung vorbehandelt sind</p>   |
| <b>Sicherheit</b>                                       | <p>Während der ersten drei Monate erfolgen monatlich eine Beurteilung der Labor- und der Vitalparameter, sowie eine körperliche Untersuchung, danach alle sechs Monate. Dazwischen werden telefonische Visiten mit den Patienten durchgeführt.</p> <p>Bei Visite 1 sowie 6 – 13 oder bei einem frühzeitigen Abbruch wird ein 12-Kanal-EKG durchgeführt. Dieses wird von einem Arzt als normal oder abnormal bewertet. Im letzteren Fall wird zudem geprüft ob eine relevante klinische Abnormalität vorliegt.</p> <p>Es erfolgen standardisierte Berichte über unerwünschte Ereignisse. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden unverzüglich elektronisch (mit Hilfe eines „Remote Data Entry Systems“ an den Leiter der klinischen Prüfung übermittelt. Die Datenqualität wird durch ein Monitoring (durchgeführt von GUM Gesellschaft Unabhängiger Monitore mbH) evaluiert.</p> <p>Die Studie wird durch ein unabhängiges Komitee für das Daten- und Sicherheitsmonitoring (DSMB) überwacht. Alle teilnehmenden Zentren, einschließlich der Referenzzentren, der Apotheke, und der Monitoring Firma werden zusammen mit den Mitgliedern des DSMB die schweren unerwünschten Ereignisse (SAE) und alle anderen sicherheitsrelevanten Daten während regelmäßiger Treffen besprechen. Die Studie wird nur dann fortgesetzt, wenn die Mitglieder des DSMB die Studie für sicher erachten.</p> |
| <b>Ein- &amp; Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien</b> |   |
| <b>Einschlusskriterien</b>                              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Selbst- und fremdbasierte Hinweise auf stetige Zunahme von Gedächtnisbeschwerden über mindestens 6 Monate</li> <li>2. Objektiv belegbare Verringerung der Gedächtnisleistung</li> <li>3. Keine Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten des täglichen Lebens</li> <li>4. Beibehaltung allgemeiner kognitiver Funktionen, keine Demenz</li> <li>5. Abwesenheit einer nachweisbaren Ursache für die Gedächtnisstörung</li> <li>6. Alter zwischen 55 – 90 (Frauen und Männer).</li> <li>7. Postmenopausale Frauen</li> <li>8. Gesamt-Cholesterol gleich oder oberhalb 90 mg/dl</li> <li>9. LDL-Cholesterol &lt; 130 mg/dl. LDL-Cholesterol 130-160 mg/dl und ≤ 3 Risikofaktoren einschließlich Alter oder 160-190 mg/dl und 2 Risikofaktoren (nur kontrollierter Bluthochdruck und Alter)</li> <li>10. Unterschriebene Einwilligungserklärung (gemäß AMG §40 (1) 3b)</li> <li>11. Keine Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung zwei Monate vor und nach dieser klinischen Studie</li> </ol>  |
| <b>Ausschlusskriterien</b>                              | <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Überempfindlichkeit gegen Simvastatin, aktive Lebererkrankungen oder anhaltender Anstieg der Serumtransaminasen (aus unklaren Gründen)</li> <li>(2) instabile internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankung</li> <li>(3) Fehlen eines Ehegatten oder eines nahen Verwandten</li> <li>(4) Verwendung eines eingetragenen Antidementivum</li> </ol>   |
| <b>Abbruchkriterien</b>                                 | <p>Vorzeitige Beendigung der individuellen Teilnahme:</p> <p>Die Behandlung eines Probanden wird beendet</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) wenn die Einwilligung zur Teilnahme zurückgezogen wird</li> <li>(2) wenn eine Myopathie, im Besonderen Rhabdomyolyse (Anstieg des CK-Wertes ≥ 5-fach über den Normalwert ohne körperliche Aktivität), eine</li> </ol>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Hepatitis oder jegliches andere SAE auftritt, das eine unmittelbare Beendigung erfordert entsprechend der Maßgabe durch den Prüfarzt oder die Leiterin der klinischen Prüfung.</p> <p>(3) wenn Medikamente, die in Kombination mit Simvastatin das Risiko an einer Myopathie zu erkranken erhöhen würden, gegeben werden müssen</p> <p>(4) wenn die Kriterien für eine Demenz erfüllt werden</p> <p>(5) wenn die Ein- und Ausschlusskriterien nicht länger erfüllt werden</p> <p>(6) wenn einen Entblindung stattgefunden hat</p> <p>(7) wenn eine schwere Verletzung des Studienprotokolls stattgefunden hat</p> <p>(8) wenn das Studienmedikament nicht regelmäßig und gemäß Protokoll eingenommen wird</p> <p>(9) wenn der Kontakt zum Probanden abbricht, bei Umzug oder Arztwechsel</p> <p>(10) wenn keine Bezugsperson zur Verfügung steht, die entsprechend den Anforderungen der Studie verlässliche Angaben machen kann</p> <p>Vorzeitige Beendigung der klinischen Studie:<br/>Die gesamte Studie wird beendet, basierend auf einer Entscheidung des DSMB und der Leiterin der klinischen Prüfung</p> <p>(1) wenn bislang unbekannte unerwünschte Ereignisse auftreten, wobei der Charakter, die Schwere und die Dauer in Beziehung zum bisherigen Sicherheitsprofil zu werten sind, und dadurch medizinische oder ethische Gründe gegen eine Fortsetzung der Studie sprechen.</p> <p>(2) wenn die Rekrutierungsziele fortdauernd nicht erreicht werden, und insbesondere wenn die Neuberechnung der notwendigen Fallzahl im Rahmen der Interimsanalyse einen Wert jenseits der Durchführbarkeit ergeben sollte.</p> <p>(3) wenn basierend auf der Interimsanalyse frühzeitig die Über- oder Unterlegenheit einer Behandlung offenbar werden sollte</p> <p>(4) wenn neue sicherheitsrelevante, wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die das Verhältnis von Nutzen und Risiko nachhaltig negativ beeinflussen</p> |
| <b>Ablauf</b>                               |   |
| <b>Visiten- und Dokumentationszeitpunkt</b> | Innerhalb der ersten drei Monate werden Studienvisiten alle vier Wochen durchgeführt, danach alle sechs Monate. Die Dokumentation mittels eines elektronischen Erfassungssystems erfolgt unmittelbar nach den Visiten.  |
| <b>Abschätzung der Gesundheitskosten</b>    | Für jeden Patienten wird die Inanspruchnahme medizinischer und sozialer Dienste anhand der Kurzfassung der Resource Utilization of Dementia Scale (Wimo & Winblad, 2003) bestimmt. Dieses Instrument wird verwendet, um die primäre Pflegeperson (für die Pflege aufgewendete Zeit und berufliche Stellung) und den Patienten (Wohneinrichtung, Pflegeheim- und Krankenhauseinweisungen, Inanspruchnahme medizinischer und sozialer Dienste) zu bewerten, um die Gesundheitskosten abzuschätzen. Die RUD lite wird bei den Visiten 2, 7, 9, 11 und 13 oder bei jedem früheren Abschlussbesuch durchgeführt, wenn die Einnahme der Studienmedikation eingestellt wird.   |
| <b>Studienziel, Endpunkte</b>               | <p>Prävention des Auftretens einer Alzheimer Demenz bei Probanden mit einer leichten kognitiven Störung (MCI) durch die Gabe von Simvastatin.</p> <p><u>Primärer Zielparameter:</u> Veränderung im Summenwert des CDR nach 24 Monaten oder nach bis zu 48 Monaten, je nach Behandlungsdauer</p> <p><u>Weitere Zielparameter:</u></p> <p>1. Veränderung im ADAS-Cog und FCSRT Wert (Tests zur Beurteilung kognitiver Fähigkeiten).</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <ol style="list-style-type: none"><li>2. Zeit bis zum eventuellen Auftreten einer Demenz, gemessen vom Zeitpunkt der Zulosung der Studienmedikation (Randomisierung). Eine Demenz ist dann festzustellen, wenn der CDR-Schweregrad (klinische Demenzskala) größer als 0,5 ist.</li><li>3. Veränderung im ADCS-ADL Wert.</li><li>4. Veränderung des Hirnvolumens (in der strukturellen Magnetresonanztomographie).</li><li>5. Veränderung der Messwerte für <math>\beta</math>-Amyloid, TAU-Protein und Cholesterolfwechselprodukte im Gehirnwasser und Blut.</li><li>6. Kosten-Nutzen Verhältnis.</li><li>7. Pharmakogenetische Prädiktoren.</li></ol> |
|--|--|

*Anmerkung.* In Anlehnung an Prüfplan SIMaMCI Amendment 3 vom 24.05.2019.



**Tabelle 2**

*Tabelle 2: Behandlungsplan*

Die Häufigkeit der Studienbesuche beträgt vier Wochen innerhalb der ersten drei Monate, danach alle sechs Monate. Der Umfang der Studienbesuche ist aus dem Studienplan ersichtlich:

|  | Visite 1                  | Visite 2       | Visite 3-5     | Visite 6       | Visite 7       | Visite 8       | Visite 9                    | Visite 10      | Visite 11      | Visite 12      | Visite 13/ED # | Visite 14/ Long-Term Follow-Up |
|--|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|
| Assessments  | Screen (bis zu 12 Wochen) | Baseline Tag 0 | Woche 4, 8, 12 | 6 Monate       | 12 Monate      | 18 Monate      | 24 Monate                   | 30 Monate      | 36 Monate      | 42 Monate      | 48 Monate      |                                |
| Einverständniserklärung                                | X                         |                |                |                |                |                |                             |                |                |                |                |                                |
| Krankengeschichte                                      | X                         |                |                |                |                |                |                             |                |                |                |                |                                |
| APOE*  | X                         |                |                |                |                |                |                             |                |                |                |                |                                |
| CERAD + WMS  | X                         |                |                |                |                |                |                             |                |                |                |                |                                |
| MADRS  |                           | X              |                | X              | X              | X              | X                           | X              | X              | X              | X              |                                |
| ADAS-cog   |                           | X              |                | X              | X              | X              | X                           | X              | X              | X              | X              |                                |
| FCSRT  |                           | X              |                |                | X              |                | X                           |                | X              |                | X              |                                |
| T3MS*  |                           |                |                |                |                |                |                             |                |                |                |                | X                              |
| ADCS-ADL (MCI)   |                           | X              |                |                | X              |                | X                           |                | X              |                | X              | X                              |
| RUD lite   |                           | X              |                |                | X              |                | X                           |                | X              |                | X              |                                |
| CDR  | X                         |                |                | X              | X              | X              | X                           | X              | X              | X              | X              | X                              |
| Liquor*  | X                         |                |                |                |                |                | X                           |                |                |                | X              |                                |
| MRI*   | X                         |                |                |                |                |                | X                           |                |                |                | X              |                                |
| Körperliche Untersuchung                               | X                         |                |                | X              | X              |                | X                           |                | X              |                | X              |                                |
| Vitalfunktionen, Gewicht                               | X                         | X              | X              | X              | X              | X              | X                           | X              | X              | X              | X              |                                |
| EKG  | X                         |                |                | X              | X              |                | X                           |                | X              |                | X              |                                |
| Labor (Sicherheit)                                     | X                         | X              | X              | X              | X              | X              | X                           | X              | X              | X              | X              |                                |
| Labor (Forschung)*                                     |                           | X              |                |                |                |                | X                           |                |                |                | X              |                                |
| Begleittherapie  | X                         | X              | X              | X              | X              | X              | X                           | X              | X              | X              | X              | X                              |
| Aufzeichnen von Nebenwirkungen seit der letzten Visite |                           | X              | X              | X              | X              | X              | X                           | X              | X              | X              | X              | X                              |
| Dispense trial medication                              |                           | X              | X              | X              | X              | X              | X <sup>§</sup>              | X              | X              | X              |                |                                |
| Telefonkontakt<br>3 Monate nach Besuch                 |                           |                |                | X <sup>+</sup> | X <sup>+</sup> | X <sup>+</sup> | X <sup>+</sup> <sup>§</sup> | X <sup>+</sup> | X <sup>+</sup> | X <sup>+</sup> |                |                                |

*Anmerkung.* \* nur bei Teilnahme an Addenda Genetic, Biomarker, MRI oder LongTerm Follow-Up; # (vorzeitiger) Abbruch der Behandlung; + 3 Monate nach Studienbesuch, § nur wenn der Patient in der Studie fort

#### **4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde**

Die Alzheimer-Krankheit ist heute die häufigste Demenzerkrankung. Deutschlandweit leiden rund 1,5 Millionen Menschen unter Alzheimer (Alzheimer Europe 2019). Die Demenz vom Alzheimer-Typ kann unter Einsatz von symptomatisch wirksamen Medikamenten mit interindividuell unterschiedlichen Effektstärken behandelt werden (siehe auch S3-Leitlinie Demenzen). Eine den Krankheitsverlauf modifizierende, das Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Symptome verlangsamende Behandlung existiert bislang jedoch nicht. Obwohl seit vielen Jahren erhebliche Anstrengungen unternommen und eine Vielzahl von klinischen Studien durchgeführt wurden sind seit etwa 20 Jahren keine neuen Medikamente zugelassen worden (Cummings et al. 2020). Dieses entsprach auch der Ausgangslage zum Beginn der SIMaMCI-Studie. 2011 wurden die Ergebnisse einer vielbeachteten Studie (CLASP) veröffentlicht die die Wirksamkeit von Simvastatin bei AD untersucht hatte (Sano et al. 2011). Die Studie war negativ, es konnte keine Überlegenheit von Simvastatin gegenüber Placebo gezeigt werden, allerdings stand die Vermutung im Raum, dass die Behandlung früher innerhalb des Alzheimer Kontinuums erfolgen müsse. In diesem Kontext war die Durchführung der SIMaMCI-Studie bei Patienten in frühen Stadien einer möglichen Alzheimererkrankung folgerichtig. Des Weiteren war bekannt, dass Patienten die Träger des APO-E4-Allels sind ein erhöhtes Risiko haben eine AD zu entwickeln (Björkhem et al. 1997, Kölsch et al. 1999). Daran anschließend zeigten damalige Studien, dass Cholesterin eine Rolle in der Produktion von Amyloid-Proteinen spielt und somit eine Auswirkung auf die Entwicklung der Alzheimererkrankung haben könnte (Vetrivel et al. 2005, Grimm et al. 2005, Cole & Vasaar 2006). Die hieraus abgeleiteten und zu prüfenden Hypothesen werden unter Punkt drei in der Planung und Ablauf des Vorhabens aufgelistet.

#### **5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

- Es wurde mit folgenden Stellen zusammengearbeitet:

**Qualitätssicherung**

Monitoring:  
GUM Gesellschaft Unabhängiger Monitore mbH  
Tarmitz 1 29439 Lüchow

**Biometrie/Statistik**

Prof. Dr. Tim Friede  
Zentrum Informatik, Statistik und Epidemiologie  
Abteilung Medizinische Statistik  
Humboldtallee 32  
37073 Göttingen

**Data Management**

Dipl.-Math. Birgitt Wiese  
Institut für Biometrie  
Medizinische Hochschule Hannover

30623 Hannover

**Cholesterinmessung**

Prof. Dr. Dr. rer. nat. Dieter Lütjohann  
Institut für Klinische Chemie und  
Klinische Pharmakologie  
Labor für Spezielle Lipiddiagnostik  
Sigmund-Freud-Strasse 25  
53127 Bonn

- Im Rahmen der Multicenterstudie wurde mit folgenden Prüfzentren zusammengearbeitet:

➤ **Berlin I**

Prof. Dr. med. Isabella Heuser, MD, PhD (PI of the Trial)  
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
12203 Berlin

➤ **Berlin II**

Dr. Joachim Weber (local PI)  
Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie  
Charité Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin

➤ **Bonn**

Univ.- Prof. Dr. med. Anja Schneider (local PI)  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn  
Sigmund-Freund-Straße 25  
53105 Bonn

➤ **Erlangen**

Prof. Dr. med. Johannes Kornhuber (local PI)  
Universitätsklinikum Erlangen  
Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik  
Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen

➤ **Frankfurt**

Dr. med. Tarik Karakaya (local PI)  
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Heinrich-Hoffmann-Straße 10  
60528 Frankfurt am Main

➤ **Freiburg**

Dr. Med. Bernhard Heimbach (local PI)  
Universitätsklinikum Freiburg

Neurogeriatrie- und Memory-Ambulanz  
Zentrum für Geriatrie und Gerontologie (ZGGF)  
Lehener Str. 88  
79106 Freiburg

➤ **Göttingen**

Prof. Dr. Jens Wiltfang (local PI)  
Universitätsmedizin Göttingen  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Von-Siebold-Str.5  
37075 Göttingen

➤ **Halle**

Prof. Dan Rujescu (local PI)  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik  
Julius-Kühn-Str. 7  
06112 Halle

➤ **Heidelberg**

Prof. Johannes Schröder (local PI)  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Psychiatrische Klinik  
Sektion Gerontopsychiatrische Forschung mit Station Tellenbach und Gedächtnisambulanz  
Voßstr.4  
69115 Heidelberg

➤ **Mannheim**

Prof. Dr. med. Lutz Frölich (local PI)  
Abteilung für Gerontopsychiatrie  
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim  
Universität Heidelberg J 5  
68072 Mannheim

➤ **Marburg**

Prof. Dr. med. Richard Dodel (local PI)  
Philipps-Universität Marburg  
Fachbereich Medizin  
Nervenklinik, Klinik für Neurologie  
Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35032 Marburg

➤ **München, LMU I**

Prof. Dr. Peter Falkai (local PI)  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Nußbaumstraße 7  
80336 München

➤ **München, LMU III**

PD Dr. Katharina Bürger (local PI)  
Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD)  
Klinikum der Universität München

Marchioninstr. 15  
81377 München

➤ **Rostock**

Professor Dr. med. Stefan Teipel (local PI)  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Universitätsklinikum Rostock (AöR)  
Gehlsheimer Straße 20  
19147 Rostock

➤ **Ulm**

Prof. Dr. med. Christine von Arnim (local PI)  
Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Ulm  
Oberer Eselsberg 45  
D-89081 Ulm

- Im Rahmen der Genehmigung durch die Ethikkommission (nach AMG § 42 (1) und GCP-V § 7) wurde mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie folgenden Ethikkomitees zusammengearbeitet sowie dem zusammengearbeitet:

- Bundesinstitut Arzneimittel und Medizinprodukte  
Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
GERMANY

- Ethik-Kommission Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo) Berlin  
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin  
Geschäftsstelle der Ethik-Kommission des Landes Berlin  
Sächsische Straße 28  
10707 Berlin

➤ **Bonn**

Ethik-Kommission Bonn  
Rheinisch Friedrich-Wilhelms-Universität der Medizinischen Fakultät,  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Kurt Racké  
Institut für Pharmakologie und Toxikologie,  
Reuterstraße 2 b  
53113 Bonn

➤ **Erlangen**

Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Vorsitzender: Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein  
Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen

➤ **Frankfurt/Main**

Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Sebastian Harder  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main

- **Freiburg:**  
Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Vorsitzender: Prof. Dr. Stefan Pollak  
Elsässer Str. 2 m, Haus 1 A  
79110 Freiburg
- **Göttingen:**  
Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen
- **Halle:**  
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg  
06097 Halle (Saale)
- **Heidelberg:**  
Ethik-Kommission I der Medizinischen Fakultät Heidelberg  
Vorsitzender: Prof. Dr. T. Strowitzki  
Alte Glockengießerei 11/1  
69115 Heidelberg
- **Mannheim:**  
Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Mannheim  
Vorsitzender: Prof. Dr. Jens-Peter Striebel  
Maybachstraße 14-16  
68169 Mannheim
- **Marburg:**  
Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereichs Humanmedizin der  
Philipps-Universität Marburg  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Gerd Richter  
Baldingerstraße/Postfach 2360  
35033 Marburg
- **München, LMU:**  
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität, München  
Vorsitzender: Prof. Dr. Gustav Paumgartner  
Marchioninistraße 15  
81377 München
- **Rostock:**  
Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Rudolf Wegener (Institut für Rechtsmedizin)  
St.Georg-Straße 108  
18055 Rostock

- **Ulm:**  
Ethik-Kommission der Universität Ulm  
Geschäftsstelle der Ethikkommission  
Helmholtzstraße 20 (Oberer Eselsberg)  
89081 Ulm
- Im Punkt Patientenversicherung (nach AMG § 42 (1) 1 Nr. 8 und Absatz 3) wurde mit HDI Global SE zusammengearbeitet:
  - HDI Global SE  
Bernhard Hoppe  
Am Schönenkamp 45  
40599 Düsseldorf

## **II. Eingehende Darstellung**

### **1. Verwendung der Zuwendung; und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele**

Die Verwendung der Mittel erfolgte gemäß der in Teil I Punkt vier beschriebenen Projektplanung (siehe Tabelle 1 & 2).

Die Studie hatte das Ziel herauszufinden, ob durch die Behandlung mit Simvastatin das Auftreten einer Alzheimer Demenz bei Probanden mit einer leichten kognitiven Störung (MCI) verlangsamt bzw. aufgehalten werden kann. Die zu prüfende Primärhypothese lautet:

*Bei Patienten mit leichter kognitiver Störung reduziert eine tägliche Dosis von 60 mg Simvastatin im Vergleich zur Behandlung mit 20 mg Simvastatin oder Placebo signifikant das Risiko der Entwicklung einer Alzheimer Demenz.*

Um diese Hypothese zu prüfen wurde als Zielparameter die Veränderung im Summenwert des CDR (clinical dementia rating, klinische Beurteilung einer Demenz) nach 24 Monaten festgelegt. Eine Demenz liegt demnach dann vor, wenn der CDR-Schweregrad (klinische Demenzskala) größer als 0,5, also 1 oder höher, ist. Weitere testpsychologische Zielparameter waren eine Veränderung im ADAS-Cog und des FCSRT Wert (Tests zur Beurteilung kognitiver Fähigkeiten). Die Ergebnisse bzgl. dieser Zielparameter soll nun im Einzelnen dargestellt werden. Zuerst soll jedoch die Studienkohorte näher beschrieben werden.

### 1.1. Darstellung der Kohorte

Insgesamt gibt es vier Untergruppen in der SIMaMCI Studie:

1. Placebo (Kontrollgruppe im ersten Teil der Studie)
2. Simvastatin 60 mg 1st (Fallgruppe im ersten Teil der Studie)
3. Simvastatin 20 mg (Kontrollgruppe im zweiten Teil der Studie)
4. Simvastatin 60 mg 2nd (Fallgruppe im zweiten Teil der Studie)

Die Gruppenverteilungen für die einzelnen Untergruppen ist in Tabelle 3 dargestellt mit n=274.

**Tabelle 3**

| <i>Tabelle 3 Anzahl der Patienten für die unterschiedlichen Studiengruppen</i> |                      |                       |                    |
|--|----------------------|-----------------------|--------------------|
|  | Kontrollgruppe       | Testgruppe            | Nicht randomisiert |
| 1. Teil der Studie   | 99 Placebo           | 108 Simvastatin 60 mg | 4                  |
| 2. Teil der Studie   | 32 Simvastatin 20 mg | 31 Simvastatin 60 mg  | 4                  |

Das Geschlechterverhältnis lag bei 51 % Männer und 49 % Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 70.3 (SD 7.1), die durchschnittliche Anzahl an Schuljahren war 10.1 (SD=2.01) und die durchschnittlichen Ausbildungsjahre betrugen 13.2 (3.53). Die einzelnen Durchschnittswerte für die durchgeführten neuropsychologischen Tests ist der Tabelle 4 zu entnehmen.



**Tabelle 4**

*Tabelle 4 Durchschnittswerte der neurologischen Testungen*

|                               | Mean All | SD All | N ALL | Mean PI | SD PI  | N PI | Mean Sim60 1. | SD Sim60 1. | N Sim60 1. | Mean Sim20 | SD Sim20 | N Sim20 | Mean Sim60 2. | SD Sim60 2. | N Sim60 2. | PV      |
|-------------------------------|----------|--------|-------|---------|--------|------|---------------|-------------|------------|------------|----------|---------|---------------|-------------|------------|---------|
| CDR Schwere-grad              | 11.3     | 4.51   | 269   | 11.4    | 5.06   | 99   | 11.3          | 3.95        | 108        | 10.1       | 3.97     | 31      | 12.3          | 4.93        | 30         | 0.293   |
| CDR Schwere-grad              | 0.498    | 0.0302 | 274   | 0.495   | 0.0503 | 99   | 0.5           | 0           | 108        | 0.5        | 0        | 32      | 0.5           | 0           | 31         | 0.633   |
| MADRS Summe                   | 5.42     | 4.48   | 269   | 5.85    | 4.94   | 99   | 5.09          | 3.86        | 108        | 5.61       | 5.05     | 31      | 5             | 4.56        | 30         | 0.619   |
| MMSE                          | 26.9     | 2.09   | 273   | 27.1    | 1.78   | 99   | 27.2          | 1.85        | 107        | 26.3       | 2.16     | 32      | 26.1          | 3.21        | 31         | 0.00935 |
| CDR-SB                        | 1.43     | 0.931  | 274   | 1.29    | 0.857  | 99   | 1.37          | 0.836       | 108        | 1.67       | 0.989    | 32      | 1.81          | 1.23        | 31         | 0.0168  |
| ADL Summe                     | 57       | 10.3   | 263   | 59.2    | 8.13   | 98   | 56.1          | 11.2        | 106        | 56.1       | 12.5     | 31      | 53.5          | 10.2        | 28         | 0.0338  |
| FCSRT Abruf mit Zeitanstand   | 7.75     | 3.88   | 267   | 8.05    | 3.62   | 98   | 8             | 4.1         | 107        | 7.26       | 3.88     | 31      | 6.5           | 3.81        | 30         | 0.201   |
| FCSRT Summe verzögerter Abruf | 15.1     | 3.88   | 267   | 15.1    | 1.98   | 98   | 15.2          | 1.74        | 107        | 14.7       | 2.65     | 31      | 14.9          | 1.86        | 30         | 0.541   |
| FCSRT Freie Wiedergabe Summe  | 21.1     | 9.13   | 267   | 21.1    | 8.46   | 98   | 21.9          | 9.34        | 107        | 20.5       | 9.94     | 31      | 19.4          | 9.89        | 30         | 0.57    |
| FCSRT Summe Wiedergabe Summe  | 21.1     | 9.13   | 267   | 45.1    | 5.71   | 98   | 45.5          | 4.75        | 107        | 43.9       | 8.64     | 31      | 44.5          | 6.29        | 30         | 0.565   |

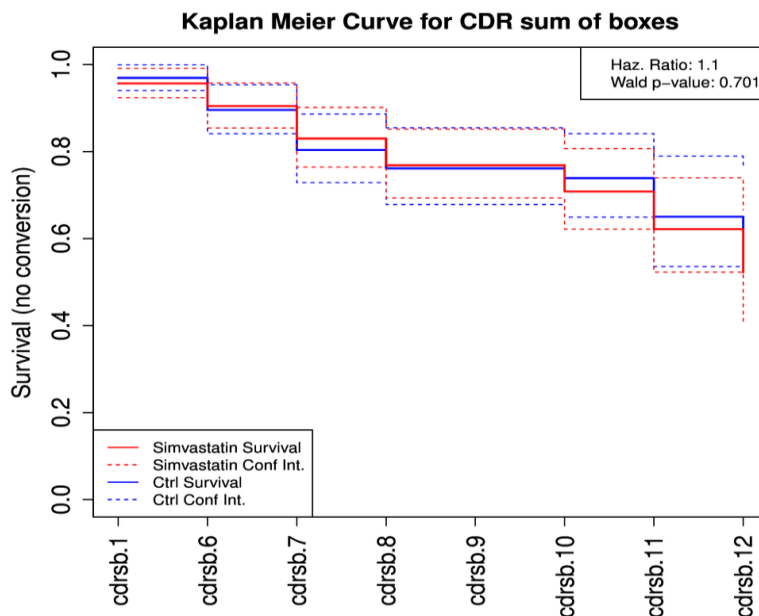
*Anmerkung.* Die P-Werte wurden mit dem f-Test berechnet. Es wurde keine Korrektur für multiple Tests durchgeführt. Die N-Werte der zwei Gruppen stimmen nicht mit n=274 überein, da einige Patienten den Untergruppen nicht zugeordnet werden konnten

## 1.2. Prüfung des CDR-Summenwertes

Der CDR Summenwert der Untergruppen wurde mit Kaplan Meier Kurven untersucht. Die Obergrenze für Konversion zu Demenz wurde mit Hilfe von Dichtenfunktion und Grenzwertoptimierungskurve als 3.25 bestimmt. Wie in Abbildung 1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (Placebo und Simvastatin 20 mg) und der Simvastatingruppe (60 mg).

### Abbildung 1

Abbildung 1 CDR Summenwerte

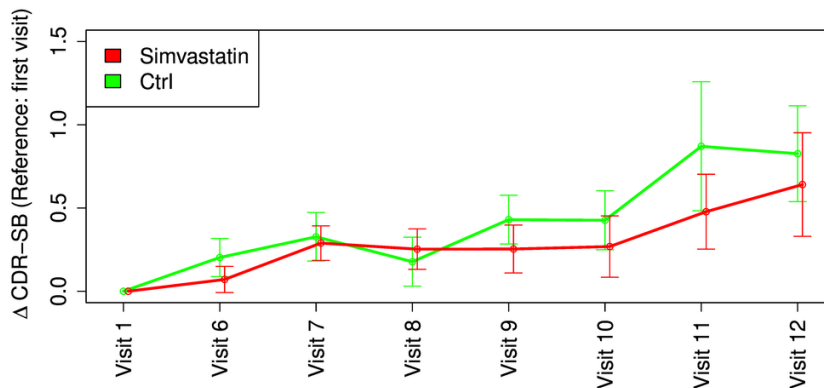


*Anmerkung.* Kaplan-Meier-Kurven der beiden Gruppen: Kontrolle (blau) und Simvastatin (rot) unter Verwendung des CDR-Summenwertes > 3,25 als Konversionskriterium. Die gestrichelten Linien zeigen die Konfidenzintervalle. Die Legende im oberen rechten Teil des Diagramms zeigt die Hazard Ratio und dem Wald-Test p-Wert.

Darüber hinaus wurden die beiden Gruppen mit Hilfe von linearen gemischten Modellen geprüft. Es konnten keine signifikanten Effekte zwischen den Gruppen und der Veränderung des CDR-Summenwertes über den Studienverlauf festgestellt werden. Abschließend wurde der  $\Delta$ -Wert (Differenz) zwischen den Visiten und dem Ausgangswert gebildet. Mit dem Wilcoxon Test wurde diese Differenz zwischen der Kontrollgruppe und der Simvastatingruppe geprüft (siehe Abbildung 2). Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

## Abbildung 2

Abbildung 2 Längsschnitt Liniendiagramm des  $\Delta$ -CDR Summenwertes



Anmerkung. Längsschnitt Liniendiagramm des  $\Delta$ -CDR Summenwertes der Visiten 1 bis 12.

Für die Haupthypothese bedeutet dieses, dass die Behandlung mit Simvastatin das Risiko der Entwicklung einer Alzheimer Demenz nicht vermindert. Die Behandlung mit Simvastatin hatte keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung. Limitierend im Hinblick auf die Aussage ist zu sagen, dass die angestrebte Gesamtzahl von Studienteilnehmern trotz der langen Laufzeit der Studie und zahlreichen Versuchen die initial geplante Fallzahl zu erlangen, nicht erreicht wurde.

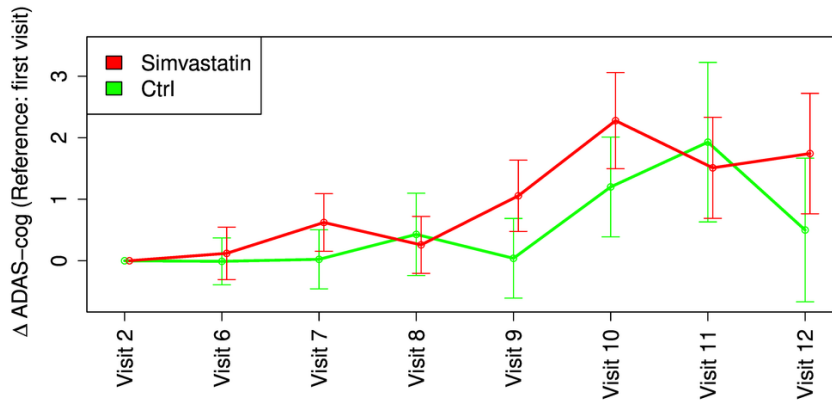
### 1.3. Veränderung im ADAS-Cog und des FCSRT Wert

Im Folgenden soll die Veränderung der ADAS-Cog und die beiden FCSRT-Variablen näher betrachtet werden. Beim ADAS-Cog wurde eine Veränderung des Summenwertes im Verlauf der Visiten 6-11 geprüft. Eine Veränderung im FCSRT Test wurden mit den Variablen 'FCSRT Freie Wiedergabe' und 'FCSRT Summe Wiedergabe' für die Visiten 7, 9 und 11 (Jahr 1, 2 und 3) geprüft. Für jede der Variablen wurde  $\Delta$ -Wert (Differenz) zwischen den Visiten und dem Ausgangswert gebildet. Es wurde der Unterschied der  $\Delta$ -Werte im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Placebo und Simvastatin 20 mg) und der Simvastatingruppe (60 mg) bewertet. Mit dem Wilcoxon Test wurde diese Differenz zwischen der Kontrollgruppe und der Simvastatingruppe geprüft.

Im ADAS-Cog konnte keine signifikante Veränderung der Differenz im Verlauf festgestellt werden (siehe Tabelle 5). Der Verlauf ist in Abbildung 3 grafisch dargestellt.

## Abbildung 3

Abbildung 3 Längsschnitt Liniendiagramm des  $\Delta$ -ADAS-Cog

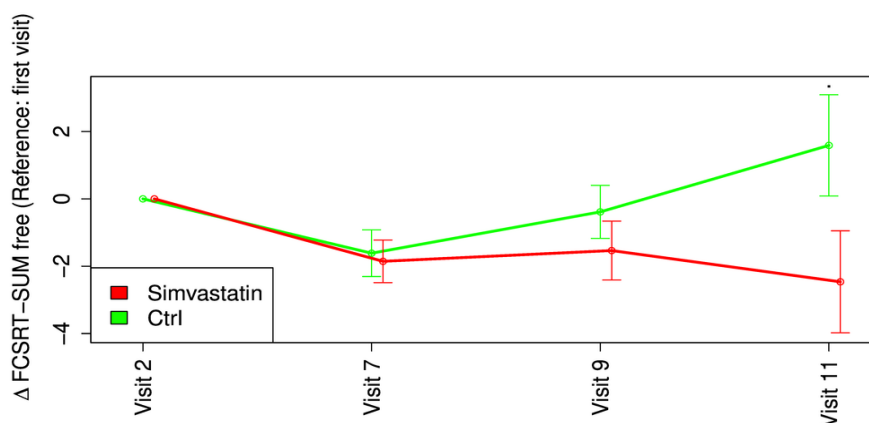


Anmerkung. Für Längsschnitt Liniendiagramm der  $\Delta$ -ADAS-Cog Werte wurden die Visiten 2-11 betrachtet. Für die Berechnung der  $\Delta$ -Werte wurde die erste Visite als Referenz benutzt. Für jede Visite wurde ein Wilcoxon Test P-Wert ('.' < 0:1; '\*' < 0:05) bestimmt.

Für den FCSRT konnte in der Variable 'FCSRT Freie Wiedergabe' ein signifikanter Effekt nach zwei Jahren festgestellt werden. In der Variable 'FCSRT Summe Wiedergabe' zeigte sich eine Differenz jedoch ist diese nicht signifikant (siehe Tabelle 5). In den Abbildungen 4 und 5 ist der Verlauf grafisch dargestellt.

## Abbildung 4

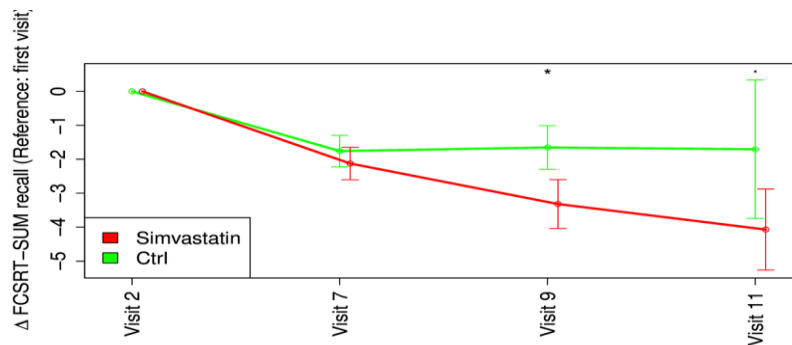
Abbildung 4 Längsschnitt Liniendiagramm des  $\Delta$ -FCSRT ('FCSRT Freie Wiedergabe')



Anmerkung. Für Längsschnitt Liniendiagramm der  $\Delta$ - FCSRT ('FCSRT Freie Wiedergabe') wurden die Visiten 2, 7, 9 und 11 betrachtet. Für die Berechnung der  $\Delta$ -Werte wurde die erste Visite als Referenz benutzt. Für jede Visite wurde ein Wilcoxon Test P-Wert ('.' < 0:1; '\*' < 0:05) bestimmt.

## Abbildung 5

Abbildung 5 Längsschnitt Liniendiagramm des  $\Delta$ -FCSRT ('FCSRT Summe Wiedergabe')



Anmerkung. Für Längsschnitt Liniendiagramm der  $\Delta$ - FCSRT ('FCSRT Summe Wiedergabe') wurden die Visiten 2, 7, 9 und 11 betrachtet. Für die Berechnung der  $\Delta$ -Werte wurde die erste Visite als Referenz benutzt. Für jede Visite wurde ein Wilcoxon Test P-Wert (\*' < 0.1; '\*' < 0.05) bestimmt.

## Tabelle 5

Tabelle 5  $\Delta$ -Werte für ADAS-Cog und FCSRT

|                                 | Visite | Zeitraum<br>(2 Jahre) | Mean<br>Kon-<br>trolle | SD<br>Kon-<br>trolle | N<br>Kontroll-<br>gruppe | Mean<br>Simva-<br>statin | SD<br>Simvas-<br>tatin | N<br>Simvas-<br>tatin | P-Wert |
|---------------------------------|--------|-----------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|--------|
| ADAS-SUM                        | 6      | 2                     | -0.01                  | 3.97                 | 109                      | 0.12                     | 4.59                   | 116                   | 0.85   |
| ADAS-SUM                        | 7      | 2                     | 0.02                   | 4.42                 | 85                       | 0.62                     | 4.82                   | 106                   | 0.89   |
| ADAS-SUM                        | 8      | 2                     | 0.43                   | 5.31                 | 63                       | 0.26                     | 4.37                   | 89                    | 0.29   |
| ADAS-SUM                        | 9      | 2                     | 0.04                   | 4.58                 | 50                       | 1.06                     | 4.88                   | 71                    | 0.89   |
| ADAS-SUM                        | 10     | 2                     | 1.20                   | 4.80                 | 35                       | 2.28                     | 5.74                   | 54                    | 0.80   |
| ADAS-SUM                        | 11     | 2                     | 1.93                   | 6.86                 | 28                       | 1.51                     | 5.51                   | 45                    | 0.57   |
| FCSRT Freie<br>Wiedergabe Summe | 7      | 2                     | -1.61                  | 6.32                 | 83                       | -1.86                    | 6.45                   | 104                   | 0.92   |
| FCSRT Freie<br>Wiedergabe Summe | 9      | 2                     | -0.39                  | 5.52                 | 49                       | -1.54                    | 7.27                   | 69                    | 0.42   |
| FCSRT Freie<br>Wiedergabe Summe | 11     | 2                     | 1.59                   | 6.20                 | 17                       | -2.46                    | 8.02                   | 28                    | 0.08   |
| FCSRT Summe<br>Wiedergabe Summe | 7      | 2                     | -1.76                  | 4.23                 | 83                       | -2.12                    | 4.87                   | 104                   | 0.84   |
| FCSRT Summe<br>Wiedergabe Summe | 9      | 2                     | -1.65                  | 4.51                 | 49                       | -3.32                    | 5.99                   | 69                    | 0.01   |
| FCSRT Summe<br>Wiedergabe Summe | 11     | 2                     | -1.71                  | 8.41                 | 17                       | -4.07                    | 6.31                   | 28                    | 0.06   |

Anmerkung. Es wurde keine Korrektur für multiple Tests durchgeführt.

Insgesamt lässt sich sagen das im Verlauf keine signifikante Veränderung der ADAS-Cog und FCSRT Werte beobachtbar war. Der Trend in den Variablen 'FCSRT Freie Wiedergabe' und 'FCSRT Summe Wiedergabe' lassen jedoch die Vermutung zu, dass mit einer größeren Stichprobe diesbezüglich eine signifikante Veränderung nachweisbar könnte.

## **2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises**

Diesbezüglich verweisen wir auf den rechnerischen Verwendungsnachweis für das Projekt. Der Nachweis wurde von der Drittmittelabteilung der Charité vorgelegt.

## **3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit**

Das Ziel dieser Studie war es eine Möglichkeit der medikamentösen Prävention bzw. der Beeinflussung des chronischen neurodegenerativen Krankheitsprozesses der Alzheimerdemenz bei einer Risikogruppe, Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (MCI), nachzuweisen. Wie in Teil I (Punkte 1-4) bereits dargestellt, gibt es bisher keine etablierten Behandlungs- oder Präventionsmaßnahmen in Bezug auf neurodegenerative Demenzen. Weitere Forschung ist hier deshalb weiter wichtig und indiziert.

## **4. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Das Ergebnis dieser Studie trägt dazu bei den Nutzen der gezielten Einnahme von Simvastatin im Besonderen und Cholesterinsenker im Allgemeinen im Hinblick auf das Risiko an einer Demenz zu erkranken zu beurteilen. Demzufolge sollten Cholesterinsenker nicht außerhalb ihrer eigentlichen Indikation eingesetzt werden, weil zumindest bei einer Behandlung im Zeitraum von 2 bis 4 Jahren kein protektiver Effekt festgestellt werden kann. Die aus den epidemiologischen Studien stammende statistische Evidenz, dass Cholesterinsenker einen protektiven Effekt haben können, insbesondere wenn sie auf Grund einer Hypercholesterinämie über lange Zeiträume eingenommen werden, bleibt davon unberührt.

## **5. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger (ZE) bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Die Datenlage zu den Auswirkungen einer dauerhaften Einnahme von Statinen auf die Wahrscheinlichkeit an einer Demenz zu erkranken bleibt widersprüchlich. Es gibt eine Reihe verschiedener Studien, die unterschiedliche Methoden anwenden, einschließlich Beobachtungsstudien und randomisierter Studien (Caniglia et al. 2020; Trompet et al., 2010). Es wird von steigenden, sinkenden oder kein Effekt auf die Entwicklung bzw. Risiken von AD oder verwandter

Demenzerkrankungen berichtet (Samaras et al., 2019; Caniglia et al. 2020). In Bezug auf randomisierte Studien gehören zu den Einschränkungen die Auswahl älterer Erwachsener mit hohem Risiko für Gefäßerkrankungen sowie kurze Nachbeobachtungszeiträume von höchstens fünf Jahren (Caniglia et al., 2020). Die Literatur zusammenfassend lässt sich sagen, dass epidemiologische Studien eine Vielzahl von Hinweisen auf die Wirksamkeit von Statinen liefern, in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien der Nachweis jedoch nicht bestätigt werden kann.

## **6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse**

Insgesamt sind derzeit vier Veröffentlichungen in Vorbereitung. Im Fokus stehen die Outcomevariablen (1) Transgression zur Demenz, (2) Effekt auf kognitive Leistungsfähigkeit, (3) Veränderung des Hirnvolumens (in der strukturellen Magnetresonanz-Tomographie) und (4) Veränderung der Messwerte für  $\beta$ -Amyloid, TAU-Protein und Cholesterolfeststoffwechselprodukte im Gehirnwasser und Blut.

### III. Literatur

- Alexopoulos, P., Pernecky, R., Cramer, B., Grimmer, T., & Kurz, A. (2006). Validierung eines kurzen telefonischen Tests (T3MS) für die Erkennung kognitiver Störungen [Validation of a Short Telephone Test (T3MS) for the Diagnosis of Cognitive Impairment]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 74(6), 329–336. <https://doi.org/10.1055/s-2005-915568>
- Alzheimer Europe (2019): Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe. Luxemburg. <https://ec.europa.eu/research/participants/documents/downloadPublic?documentIds=080166e5cb84eb98&appId=PPGMS>
- Bernick, C., Katz, R., Smith, N. L., Rapp, S., Bhadelia, R., Carlson, M., Kuller, L., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2005). Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 65(9), 1388–1394. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000182897.18229.ec>
- Björkhem, I., Lütjohann, D., Breuer, O., Sakinis, A., & Wennmalm, A. (1997). Importance of a novel oxidative mechanism for elimination of brain cholesterol. Turnover of cholesterol and 24(S)-hydroxycholesterol in rat brain as measured with  $^{18}\text{O}_2$  techniques in vivo and in vitro. *The Journal of biological chemistry*, 272(48), 30178–30184. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.48.30178>
- Caniglia, E. C., Rojas-Saunero, L. P., Hilal, S., Licher, S., Logan, R., Stricker, B., Ikram, M. A., & Swanson, S. A. (2020). Emulating a target trial of statin use and risk of dementia using cohort data. *Neurology*, 95(10), e1322–e1332. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010433>
- Cole, S. L., & Vassar, R. (2006). Isoprenoids and Alzheimer's disease: a complex relationship. *Neurobiology of disease*, 22(2), 209–222. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.11.007>
- Cummings, J., Lee, G., Ritter, A., Sabbagh, M., & Zhong, K. (2020). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 6(1), e12050. <https://doi.org/10.1002/trc2.12050>
- Fassbender, K., Simons, M., Bergmann, C., Stroick, M., Lütjohann, D., Keller, P., Runz, H., Kuhl, S., Bertsch, T., von Bergmann, K., Hennerici, M., Beyreuther, K., & Hartmann, T. (2001). Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(10), 5856–5861. <https://doi.org/10.1073/pnas.081620098>
- Grimm, M. O., Grimm, H. S., Pätzold, A. J., Zinser, E. G., Halonen, R., Duering, M., Tschäpe, J. A., De Strooper, B., Müller, U., Shen, J., & Hartmann, T. (2005). Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid-beta and presenilin. *Nature cell biology*, 7(11), 1118–1123. <https://doi.org/10.1038/ncb1313>
- Höer, A. & Klein, S. (2013). Umsatzveränderungen in einzelnen Indikationsgruppen. In B. Häussler, A. Höer, E. Hempel (Hrsg.), *Arzneimittel-Atlas 2012* (1, 43-376). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-32587-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-32587-8_3)
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 140, 566–572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>



- Ito, K., & Hutmacher, M. M. (2014). Predicting the time to clinically worsening in mild cognitive impairment patients and its utility in clinical trial design by modeling a longitudinal clinical dementia rating sum of boxes from the ADNI database. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 40(4), 967–979. <https://doi.org/10.3233/JAD-132090>
- Kojro, E., Gimpl, G., Lammich, S., Marz, W., & Fahrenholz, F. (2001). Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha -secretase ADAM 10. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(10), 5815–5820. <https://doi.org/10.1073/pnas.081612998>
- Kozauer, N., & Katz, R. (2013). Regulatory innovation and drug development for early-stage Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 368(13), 1169–1171. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1302513>
- Kölsch, H., Lütjohann, D., Tulke, A., Björkhem, I., & Rao, M. L. (1999). The neurotoxic effect of 24-hydroxycholesterol on SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Brain research*, 818(1), 171–175. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)01274-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)01274-8)
- Li, G., Higdon, R., Kukull, W. A., Peskind, E., Van Valen Moore, K., Tsuang, D., van Belle, G., McCormick, W., Bowen, J. D., Teri, L., Schellenberg, G. D., & Larson, E. B. (2004). Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology*, 63(9), 1624–1628. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142963.90204.58>
- McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., Maayan, N., Ware, J., & Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of neurology*, 62(7), 1160–1167. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1160>
- Samaras, K., Makkar, S., Crawford, J., Kochan, N., Slavin, M., Wen, W., Trollor, J., Brodaty, H. and Sachdev, P., 2019. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(21), pp.2554-2568. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.041>
- Sano, M., Bell, K. L., Galasko, D., Galvin, J. E., Thomas, R. G., van Dyck, C. H., & Aisen, P. S. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*, 77(6), 556–563. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318228bf11>
- Sparks, D. L., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Petersen, R. B., Lopez, J., & Browne, P. (2006). Circulating cholesterol levels, apolipoprotein E genotype and dementia severity influence the benefit of atorvastatin treatment in Alzheimer's disease: results of the Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment (ADCLT) trial. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 185, 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00690.x>
- Simons, M., Schwärzler, F., Lütjohann, D., von Bergmann, K., Beyreuther, K., Dichgans, J., Wormstall, H., Hartmann, T., & Schulz, J. B. (2002). Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Annals of neurology*, 52(3), 346–350. <https://doi.org/10.1002/ana.10292>
- Trompet, S., van Vliet, P., de Craen, A. J., Jolles, J., Buckley, B. M., Murphy, M. B., Ford, I., Macfarlane, P. W., Sattar, N., Packard, C. J., Stott, D. J., Shepherd, J., Bollen, E. L., Blauw, G. J., Jukema, J. W., & Westendorp, R. G. (2010). Pravastatin and cognitive function in the elderly.

Results of the PROSPER study. *Journal of neurology*, 257(1), 85–90.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-009-5271-7>

Vetrivel, K. S., Cheng, H., Kim, S. H., Chen, Y., Barnes, N. Y., Parent, A. T., Sisodia, S. S., & Thinakaran, G. (2005). Spatial segregation of gamma-secretase and substrates in distinct membrane domains. *The Journal of biological chemistry*, 280(27), 25892–25900.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M503570200>

Wimo, A., & Winblad, B. (2003). Resource utilization in dementia: RUD Lite. *Brain Aging*, 3(1), 48-59.

Zetterberg, H., & Bendlin, B. B. (2021). Biomarkers for Alzheimer's disease-preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Molecular psychiatry*, 26(1), 296–308.  
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-0721-9>

# Berichtsblatt

[illegible]

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| <p><b>Zentrum Halle</b><br/> Prof. Dan Rujescu (local PI)<br/> Universitätsklinikum Halle (Saale)<br/> Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg<br/> Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik<br/> Julius-Kühn-Str. 7<br/> 066112 Halle</p> <p><b>Zentrum Heidelberg</b><br/> Prof. Johannes Schröder (local PI)<br/> Universitätsklinikum Heidelberg<br/> Psychiatrische Klinik<br/> Sektion Gerontopsychiatrische Forschung mit Station Tellenbach und<br/> Gedächtnisambulanz<br/> Voßstr.4<br/> 69115 Heidelberg</p> <p><b>Zentrum Mannheim</b><br/> Prof. Dr. med. Lutz Frölich (local PI)<br/> Abteilung für Gerontopsychiatrie<br/> Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim<br/> Universität Heidelberg J 5<br/> 68072 Mannheim</p> <p><b>Zentrum Marburg</b><br/> Prof. Dr. med. Richard Dodel (local PI)<br/> Philipps-Universität Marburg<br/> Fachbereich Medizin<br/> Nervenklinik, Klinik für Neurologie<br/> Rudolf-Bultmann-Straße 8<br/> 35032 Marburg</p> <p><b>Zentrum München, LMU I</b><br/> Prof. Dr. Peter Falkai (local PI)<br/> Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie<br/> Nußbaumstraße 7<br/> 80336 München</p> <p><b>Zentrum München, LMU III</b><br/> PD Dr. Katharina Bürger (local PI)<br/> Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD)<br/> Klinikum der Universität München<br/> Marchioninstr. 15<br/> 81377 München</p> <p><b>Zentrum Rostock</b><br/> Professor Dr. med. Stefan Teipel (local PI)<br/> Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie<br/> Universitätsklinikum Rostock (AöR)<br/> Gehlsheimer Straße 20<br/> 19147 Rostock</p> <p><b>Zentrum Ulm</b><br/> Prof. Dr. med. Christine von Arnim (local PI)<br/> Klinik für Neurologie<br/> Universitätsklinikum Ulm<br/> Oberer Eselsberg 45<br/> D-89081 Ulm</p> | <p>11. Seitenzahl<br/>26</p>       |
| <p>12. Fördernde Institution (Name, Adresse)</p> <p>Bundesministerium für<br/>Wirtschaft und Energie (BMWi)<br/>53107 Bonn</p>  | <p>13. Literaturangaben<br/>27</p> |
|   | <p>14. Tabellen<br/>5</p>          |
|   | <p>15. Abbildungen<br/>5</p>       |
| <p>16. Zusätzliche Angaben<br/>nein</p>   |                                    |
| <p>17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)<br/>Der Schlussbericht wird nicht publiziert.</p>  |                                    |

#### 18. Kurzfassung

Im Rahmen der SIMaMCI Studie sollte untersucht werden, ob man das Risiko an Alzheimer zu erkranken durch die Einnahme des Cholesterinsenkers Simvastatin vermindern kann. Es wurden Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (LKS) gesucht, da diese Gruppe von Patienten ein erhöhtes Risiko haben eine AD zu entwickeln (Petersen & Morris 2005). Nach Auswertung der vorliegenden Daten konnte keine Krankheitsmodifizierende Wirkung von Simvastatin festgestellt werden. Basierend auf den Endergebnissen der Studie werden die möglichen Schlussfolgerungen bzw. Anwendungsmöglichkeiten in den geplanten Veröffentlichungen dargestellt und diskutiert.

#### 19. Schlagwörter

Statin, Simvastatin, cognitive decline, memory decline, alzheimer's disease, dementia

#### 20. Verlag

Der Schlussbericht wird nicht publiziert.

#### 21. Preis

Der Schlussbericht wird nicht publiziert.

## Document Control Sheet

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1. ISBN oder ISSN<br><br>The report will not be published.  | 2. type of document (e.g. report, publication)<br><br>report    |   |
| 3. title<br><br>Schlussbericht SIMaMCI  |   |   |
| 4. author(s) (family name, first name(s))<br>Prof. Dr. med. Peters, Oliver<br>Dahmen, Philip  | 5. end of project<br>31.05.2021                                 |   |
|   | 6. publication date<br><br>The report will not be published.    |   |
|   | 7. form of publication<br><br>The report will not be published. |   |
| 8. performing organization(s) (name, address)<br><br><b>Center Berlin I</b><br>Prof. Dr. med. Isabella Heuser, MD, PhD (PI of the Trial)<br>Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie Charité –<br>Universitätsmedizin Berlin<br>Campus Benjamin Franklin<br>Hindenburgdamm 30<br>12203 Berlin<br><br><b>Center Berlin II</b><br>Dr. Joachim Weber (local PI)<br>Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie<br>Charité Campus Benjamin Franklin<br>Hindenburgdamm 30<br>12200 Berlin<br><br><b>Center Bonn</b><br>Univ.- Prof. Dr. med. Anja Schneider (local PI)<br>Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und<br>Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn<br>Sigmund-Freund-Straße 25<br>53105 Bonn<br><br><b>Center Erlangen</b><br>Prof. Dr. med. Johannes Kornhuber (local PI)<br>Universitätsklinikum Erlangen<br>Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik<br>Schwabachanlage 6<br>91054 Erlangen<br><br><b>Center Frankfurt</b><br>Dr. med. Tarik Karakaya (local PI)<br>Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie<br>Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität<br>Heinrich-Hoffmann-Straße 10<br>60528 Frankfurt am Main<br><br><b>Center Freiburg</b><br>Dr. Med. Bernhard Heimbach (local PI)<br>Universitätsklinikum Freiburg<br>Neurogeriatrie- und Memory-Ambulanz<br>Zentrum für Geriatrie und Gerontologie (ZGGF)<br>Lehener Str. 88<br>79106 Freiburg<br><br><b>Center Göttingen</b><br>Prof. Dr. Jens Wiltfang (local PI)<br>Universitätsmedizin Göttingen<br>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie<br>Von-Siebold-Str.5<br>37075 Göttingen |   | 9. originator's report no.<br><br>No internal report number by the institution carrying out the study was assigned. |
| 10. reference no.<br>01KG0822   |   |   |

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| <p><b>Center Halle</b><br/> Prof. Dan Rujescu (local PI)<br/> Universitätsklinikum Halle (Saale)<br/> Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg<br/> Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik<br/> Julius-Kühn-Str. 7<br/> 066112 Halle</p> <p><b>Center Heidelberg</b><br/> Prof. Johannes Schröder (local PI)<br/> Universitätsklinikum Heidelberg<br/> Psychiatrische Klinik<br/> Sektion Gerontopsychiatrische Forschung mit Station Tellenbach und<br/> Gedächtnisambulanz<br/> Voßstr.4<br/> 69115 Heidelberg</p> <p><b>Center Mannheim</b><br/> Prof. Dr. med. Lutz Frölich (local PI)<br/> Abteilung für Gerontopsychiatrie<br/> Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim<br/> Universität Heidelberg J 5<br/> 68072 Mannheim</p> <p><b>Center Marburg</b><br/> Prof. Dr. med. Richard Dodel (local PI)<br/> Philipps-Universität Marburg<br/> Fachbereich Medizin<br/> Nervenklinik, Klinik für Neurologie<br/> Rudolf-Bultmann-Straße 8<br/> 35032 Marburg</p> <p><b>Center München, LMU I</b><br/> Prof. Dr. Peter Falkai (local PI)<br/> Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie<br/> Nußbaumstraße 7<br/> 80336 München</p> <p><b>Center München, LMU III</b><br/> PD Dr. Katharina Bürger (local PI)<br/> Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD)<br/> Klinikum der Universität München<br/> Marchioninstr. 15<br/> 81377 München</p> <p><b>Center Rostock</b><br/> Professor Dr. med. Stefan Teipel (local PI)<br/> Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie<br/> Universitätsklinikum Rostock (ÄöR)<br/> Gehlsheimer Straße 20<br/> 19147 Rostock</p> <p><b>Center Ulm</b><br/> Prof. Dr. med. Christine von Arnim (local PI)<br/> Klinik für Neurologie<br/> Universitätsklinikum Ulm<br/> Oberer Eselsberg 45<br/> D-89081 Ulm</p> | 11. no. of pages<br>26      |
| 12. sponsoring agency (name, address)<br><br>Bundesministerium für<br>Wirtschaft und Energie (BMWi)<br>53107 Bonn   | 13. no. of references<br>27 |
|   | 14. no. of tables<br>5      |
|   | 15. no. of figures<br>5     |
| 16. supplementary notes<br><br>No   |                             |
| 17. presented at (title, place, date)<br><br>The report will not be published.  |                             |

18. abstract

In the SIMaMCI study we investigated whether the risk of developing Alzheimer's disease can be reduced by taking the cholesterol-lowering drug simvastatin. Patients with mild cognitive impairment (LCD) were sought because this group of patients has an increased risk of developing AD (Petersen & Morris 2005). After evaluating the available data, no disease-modifying effect of simvastatin could be determined. Based on the final results of the study, the possible conclusions and possible applications are presented and discussed in the planned publications.

19. keywords

Statin, Simvastatin, cognitive decline, memory decline, alzheimer's disease, dementia

20. publisher

The report will not be published.

21. price

The report will not be published.