

Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom

I januari 2002 anordnade Läkemedelsverket en workshop om farmakologisk behandling vid Alzheimers sjukdom. Rekommendationen har fokuserats på kognitiva effekter av kolinesterashämmare. Inför mötet hade en frågeenkät sänts till 50 vårdcentraler med frågor om behandling av dementa patienter 31 av vårdcentralerna svarade och de vanligaste frågorna var

- *När bör kolinesterashämmare sättas ut?*
- *Hur följer man på bästa sätt upp behandlingen?*
- *Vilka skillnader finns mellan de tillgängliga preparaten?*

Föreliggande dokument försöker bl. a. besvara dessa frågor.

Rekommendationer

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till kognitiv störning och demens. Sjukdomen har en karaktäristisk klinisk bild och är möjlig att diagnostisera efter utredning. I tidig sjukdomsfas innan demenssyndromet utvecklats behövs ibland en uppföljande medicinsk bedömning (vanligen efter mer än sex månader) för att diagnosen skall kunna ställas. Behandling med kolinesterashämmare är indicerad vid mild till måttlig sjukdomsgrad. Behandlingsuppföljning med inriktning på dositeringsfrågor och tolerabilitet bör ske efter en till tre månader och värdering av effekten på kognitiva funktioner tidigaste efter sex till 12 månader. Stabilisering av den kognitiva funktionsförmågan talar för en positiv behandlingseffekt.

Bakgrund

Demenssjukdomarna är progressiva och medför stor förlust av autonomi och kognitiva funktioner samt förkortad livslängd. Kognitiva funktioner innefattar bl.a. minne, uppmärksamhet, uppfattningsförmåga, tänkande, förståelse, språklig och spatial förmåga, insikt, planering och praktisk förmåga. Demens är ett syndrom som uppstår i vuxen ålder. Enligt de flesta diagnostiska kriterierna för demens skall den kognitiva störningen vara bestående (>6 månader enligt ICD-10), och medföra nedsatt ADL-förmåga (Aktiviteter i Dagliga Livet). Diagnosen kan ej ställas under en pågående akut konfusion.

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens och orsakar ensam eller i kombination med annan sjukdom drygt 60% av alla demenstillstånd. Den andra stora sjukdomsgruppen, vaskulär demens, innefattar demenstillstånd orsakade av cerebrovaskulära skador. Det är vanligt med en samtidig förekomst av vaskulär skada vid Alzheimers sjukdom ("blanddemens"), speciellt hos äldre patienter. Parkinsons sjukdom med demens, Lewy Body- och frontotemporal demens är exempel på andra neurodegenerativa demenssjukdomar.

Antalet individer med demens i Sverige beräknades år 2000 uppgå till cirka 130 000. Av dessa bodde uppskattningsvis 75 000 personer i kommunens särskilda boendeformer

(demensgruppboenden och sjukhem). Den åldersklassspecifika prevalensen ökar i det närmaste exponentiellt med stigande ålder: från cirka 1% vid 65 års ålder till 20-25% i åldrarna över 80 år.

Bruttokostnaderna för demenssjukdomarna i Sverige beräknades år 2000 till 38 miljarder kronor, medan nettokostnaderna bedömdes vara cirka 27 miljarder. Största delen ligger inom den kommunala sfären (cirka 31 miljarder, 81%). Kostnaderna för landstingen beräknades till cirka 1,6 miljarder, medan värdet av den informella vården bedömdes vara cirka 5,3 miljarder. Läkemedel till demenssjuka bedömdes kosta cirka 400-500 miljoner varav cirka 180 miljoner utgjordes av kostnader för kolinesterashämmare. En basal demensutredning inom primärvården bedöms kosta cirka 5 000 kronor.

Neurokemi och neuropatologi

Alzheimers sjukdom är en progredierande neurodegenerativ sjukdom med utbredning som vanligen startar i hippocampus-regionen och med senare spridning till bakre delarna av gyrus cinguli och i temporoparietala barkområden. Det föreligger störningar i flera olika neurotransmittersystem, som acetylcholin-, glutamat- och monoaminerga system. Neuropatologiskt karakteriseras de angripna regionerna av senila plaques, bestående av framför allt β -amyloid, och neurofibrillära tangles som består av hyperfosforilerat tau protein. Enligt den s.k. amyloidkaskadhypotesen är den primära faktorn en störning i amyloidmetabolismen med åtföljande abnorm inlagring av plaque-bildande β -amyloid. Sannolikt samverkar flera olika mekanismer till nervcellsödnen.

Risikfaktorer

De viktigaste riskfaktorerna för Alzheimers sjukdom är hög ålder och olika ärftliga faktorer. Den genetiska varianten $\epsilon 4$ för apolipoprotein E (apo $\epsilon 4$), som förekommer hos cirka 15% av Sveriges befolkning, ökar risken för Alzheimers sjukdom med tre gånger hos individer med en $\epsilon 4$ -allel och med åtta till tio gånger hos individer med två $\epsilon 4$ alleler. Apo $\epsilon 4$ allelen är en s.k. sårbarhetsgen. En mycket liten del av alla Alzheimer-fall har en direkt genetisk etiologi. I dessa familjer nedärvs sjukdomen autosomt dominant, och debutåldern är i regel under 70 år. De sjukdomsframkallande orsakerna skiljer sig även mellan dessa fall av s.k. familjär Alzheimers sjukdom: flera olika mutationer på kromosomerna 21, 14 och 1 har beskrivits. Det har länge varit känt att praktiskt taget alla individer med Downs syndrom, d.v.s. trisomi för 21-kromosomen, utvecklar demens på basen av Alzheimers sjukdom.

På senare år har flera stora populationsstudier visat en koppling mellan vaskulära riskfaktorer som högt blodtryck, diabetes och rökning och såväl vaskulär demens som Alzheimers sjukdom med sen debut (>65 år).

Följande faktorer har associerats med en oberoende riskökning enligt longitudinella populationsstudier: kvinnligt kön, låg utbildningsnivå, egentlig depression tidigare i livet, ett bristande socialt nätverk och en stimulansfattig miljö. Omvänt har en riskminskning påvisats bland personer som långtidsbehandlats med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), östrogen respektive statiner. Det bör poängteras att dessa faktorer är relaterade till sjukdomen i fråga, och att eventuella orsakssamband ännu ej är klarlagda.

Klinisk bild och utredning

Symtombild i tidiga respektive sena stadier

Alzheimers sjukdom debuterar smygande och i den tidiga fasen är symtomen vaga. I ett tidigt stadium av sjukdomen uppfyller patienten inte kriterierna för "demens", utan snarare kriterierna för lindrig kognitiv störning (MCI, mild cognitive impairment). Glömska i form av försämrat

episodiskt närminne är det vanligaste tidigsymtomet. Koncentrationssvårigheter, lätta språkstörningar och orienteringssvårigheter i nya miljöer tillkommer successivt och avspeglar spridningen av neurondegenerationen till temporoparietala cortex. I tidigt skede har patienten insikt i sina problem och kan med hjälp av olika strategier till viss del kompensera för sin kognitiva nedsättning. Depressiva symtom är mycket vanliga, liksom en nedsatt initiativförmåga. Personligheten är tämligen väl bevarad, men sjukdomsinsikten kan vara nedsatt. Längre fram i förloppet blir minnesnedsättningen allt tydligare och dysfasi, dyspraxi, dysgnosi och visuospatiala svårigheter tillkommer. Funktionsnivån påverkas, och patienten klarar inte sitt dagliga liv utan hjälp. Personlighetsförändringar, beteendemässiga och psykiska symtom som hallucinos, vanföreställningar, ångest, depression och rastlöshet är vanliga. Flytt till boende med heldygnstillsyn blir oftast nödvändigt.

Avgörande för om patienten kan bo kvar hemma är demensens svårighetsgrad, förekomst av andra sjukdomar och patientens sociala omständigheter, speciellt anhörigas insatser. Symtom som aggressivitet, sömnstörningar, rastlöshet och inkontinens kan försvåra fortsatt vård i hemmet. Vid måttlig till svår demens är det vanligt med extrapyramidala symtom, som rigiditet och hypokinesi, och senare förekommer ibland myoklonus och epileptiska anfall. I detta avancerade sjukdomsstadium har samtliga ovan beskrivna kognitiva funktioner gravt försämrats. Minnet är endast fragmentariskt, den språkliga förmågan avtar och verbal kommunikation med patienten blir till slut omöjlig. Förmåga till autonomi och ADL faller bort. Dödsorsaken är ofta en komplikation till det nedsatta allmäntillståndet, som aspirationspneumoni orsakad av sväljningssvårigheter. Sjukdomen har i genomsnitt en duration på 10-12 år men stora variationer förekommer.

Utredning

En demensutredning syftar till att:

- Ställa en sannolik diagnos
- Ge information och underlag för behandlingsplan
- Ge optimal symtomlindrande behandling och förmedla socialt stöd
- Utesluta andra behandlingsbara sjukdomar som kan ge demensliknande symtom

Lokala förutsättningar, som utredningsteamets kompetens och resurser, avståndet till specialistenheter etc, avgör den praktiska utformningen av en demensutredning. I tidig sjukdomsfas innan demenssymtomet utvecklats eller då den kliniska bilden är oklar är det nödvändigt med en uppföljande bedömning (efter mer än sex månader) för att diagnosen skall kunna ställas.

En rimlig utredning på primärvårdsnivå är:

- Anamnes av patient och anhörig/närstående: Hereditet. Debut och förlopp; övriga kognitiva problem. Problem med att minnas, finna ord, hitta i främmande miljöer, tankeförmåga, omdöme och egen insikt. ADL-förmåga. Psykiska symtom som depressivitet, apati, vanföreställningar och hallucinationer, pålagrad konfusion. Läs- och skrivförmåga. Undersök om potentiella faror föreligger, som bilkörning och vapenbruk
- Somatiskt status: Särskilt hjärta inklusive EKG, blodtryck och neurologstatus
- Psykiskt status/bedömning: medverkan och insikt, stämningsläge
- Bedömning av kognitiva funktioner: orientering till förhållanden som är väsentliga för patienten (t ex "Hur många barn/barnbarn har du?"). Exempel på enkel kognitiv testning är MMT (Mini Mental Test) och klockritningstest

- Lab-prover: blodstatus, glukos, kreatinin, elektrolyter, kalcium, TSH, B12, folsyra, homocystein
- Aktuella läkemedel: compliance, biverkningar, interaktionsrisk
- Datortomografi hjärna är i regel indicerad, med huvudsyfte att utesluta tumör eller andra intrakraniella fokala processer

Utredning på specialistnivå:

Den enskilda patientens symtom och behov avgör graden av utredning. Om personen är förhållandevis ung, om symtombilden är oklar, om problematiska beteendestörningar eller komplicerande somatiska sjukdomar föreligger, bör patienten i regel remitteras för utredning på specialistnivå. En geriatrisk, psykiatri- eller neurologispecialistutredning omfattar (förutom klinisk undersökning) t ex neuropsykologisk testning, ADL-bedömning av arbetsterapeut, släktutredning, ställningstagande till utvidgad hjärnavbildning som MRT, SPECT, regionalt CBF, digitalt EEG och PET, samt lumbalpunktion med analys av beta-amyloid och tau protein i likvor. På specialistnivå ges också möjlighet till observation av beteendemässiga och psykiska symtom på vårdavdelning, behandling av samtida andra sjukdomar och optimering av läkemedelsterapi.

Läkemedel

Kolinesterashämmare

Verkningsmekanismer

Vilken är den neurobiologiska kopplingen till kognitiva funktioner?

De godkända läkemedlen donepezil, rivastigmin och galantamin påverkar i första hand det kolinerga systemet. Preparatens huvudsakliga verkningsmekanism är en hämning av enzymet acetylkolinesteras, som bryter ned signalsubstansen acetylkolin, varigenom en ökad kolinerg aktivitet uppnås.

De kognitiva funktionerna är till stor del beroende av aktivitet i flera olika transmittersystem, särskilt glutamaterga, kolinerga och monoaminerga system. Glutamaterga neuron i hippocampus är viktiga för inlärning och minnesfunktioner. De glutamaterga banor som medierar både tänkande och minne regleras och påverkas av andra transmittorer. Acetylkolin är en viktig sådan substans som bl a underlättar den glutamaterga transmissionen och modulerar den kortikala kommunikationen av sensorisk och associativ information. Aktivitet i det kolinerga och monoaminerga systemet är en förutsättning för att kortikala processer skall fungera på en optimal nivå.

Finns skillnader i preparatens verkningsmekanismer?

Det finns inga hållpunkter för att skillnaderna har betydelse för den kliniska effekten avseende kognitiva funktioner. Donepezil är en selektiv hämmare av acetylkolinesteras medan rivastigmin hämmar såväl acetylkolinesteras som butyrylkolinesteras i hjärnan. Galantamin hämmar acetylkolinesteras och har dessutom föreslagits verka via ett så kallat allosteriskt bindningställe på den kolinerga nikotin receptorn.

Vad menas med behandlingseffekt?

Innebörden av begreppet "effekt" bör särskilt beaktas vid progressiva degenerativa sjukdomar såsom Alzheimers sjukdom. Även en oförändrad/stabiliserad funktionsnivå är en positiv och eftersträvansvärd effekt.

Effekter

Kognitiva symtom

De läkemedelsprövningar som förelåg vid godkännandet av acetylkolinesterashämmarna omfattar omkring 3000 patienter. Numera finns resultat från dubbelblinda, placebokontrollerade läkemedelsprövningar på över 6000 patienter publicerade. Samtliga tre preparat har visat positiv effekt på kognitiva funktioner. En klinisk erfarenhet är att de patienter som svarar på behandling ofta uppvisar en förbättring av initiativförmåga, social närvarokänsla och uppmärksamhet.

Den standardiserade metod som oftast används i kliniska prövningar för mätning av kognitiva funktioner kallas ADAS-Cog (Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale). Det är ett 70-poängs skattningsinstrument som värderar bl.a. minne, språk, orientering och praxis. I läkemedelsstudier har patienterna i genomsnitt 20-25 poäng vid inklusionen. Redan vid 30 poäng har ADAS-Cog förlorat mycket av sin skärpa. För samtliga tre preparat föreligger statistiskt signifikanta skillnader i storleksordningen 2-3 poäng på ADAS-Cog-skalan mellan placebo och aktiv substans efter 6 månader (donepezil 5mg, 10 mg/dag, rivastigmin 6-12 mg/dag, galantamin 16 mg, 24 mg/dag). Låga doser (1-4 mg) av rivastigmin skiljer sig ej från placebo. Någon skillnad mellan doserna 16 och 24 mg/dag av galantamin kan ej ses (Se Tabell 1).

Positiv effekt har också setts i två studier efter 12 månaders behandling. I en dubbelblind, placebokontrollerad studie har acetylkolinesterashämmare även visats ha effekt vid s.k. blanddemens, vilket talar för att Alzheimerpatienter med tecken på samtidig vaskulär skada kan ha nytta av behandlingen.

Global funktion

Flertalet läkemedelsprövningar har någon typ av sammanfattande värdering av den kliniska effekten som primär effektvariabel. En sådan är CIBIC+ (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input), som är en semistrukturerad intervju med närstående samt intervju med och observation av patient. CIBIC+ är efter sex månaders behandling signifikant bättre för samtliga preparat i jämförelse med placebo (donepezil 5 mg, 10 mg, rivastigmin 6-12 mg, galantamin 16, 24 mg).

Effekt på ADL

Värdering av vardagliga praktiska funktioner, ADL, ingår oftast som sekundära effektvariabler i de kliniska prövningarna. Läkemedlen har också till viss del visat sig ha effekt på dessa parametrar, så till vida att personer som behandlats med acetylkolinesterashämmare försämras långsammare än de som fått placebo. I en studie, som pågick under 12 månader, försköts tiden för kliniskt påvisbar funktionell försämring med fem månader i behandlingsgruppen jämfört med placebogrupper. Jämförelse mellan olika studier försvåras av att ADL-utvärderingen inte varit enhetlig utan baserats på olika typer av kliniska skattningsskalor.

Finns det skillnader i effekt mellan preparaten?

Det finns inga studier där preparaten jämförts med varandra under en längre tid. Preparaten har dock likartade effekter vad gäller kognitiva funktioner och helhetsskattning. Inte heller beskrivs några uppenbara skillnader mellan preparatens effekt på ADL-funktioner.

Hur många svarar på behandlingen?

En vanlig fråga är hur stor andel som förbättras vid behandling med acetylkolinesterashämmare. I stort redovisar de tre idag tillgängliga preparaten samma resultat. Om man betraktar summationsmått för kognition (ADAS-Cog) eller global funktion (CIBIC+) är cirka 70% av de som fått acetylkolinesterashämmare oförändrade eller bättre efter sex månader, men även i den placebobehandlade gruppen är drygt 50% av patienterna oförändrade eller bättre. Med förbättring definierat som förbättrad kognitiv funktion (minst 4 poängs minskning av ADAS-Cog) och samtidigt

ingen försämring av global funktion och ADL-funktion sågs skillnader mellan aktiv substans och placebo i storleksordningen 5-10 procentenheter efter sex månaders behandling. Sammanfattningsvis uppvisar en stor andel av patienterna en stabilisering eller förbättring av sin funktion efter sex månaders behandling. En väsentlig del av förbättringen kan dock tillskrivas icke-farmakologiska komponenter i behandlingen.

Finns begränsningar i de kliniska studierna?

Selektionen av patienter, patientbortfallet och effektinstrumentens egenskaper är exempel på faktorer som begränsar möjligheterna att generalisera studieresultaten till den praktiska sjukvården. I studierna erfordras aktiva och intresserade anhöriga för att patienter skall inkluderas, vilket innebär att det är svårt att generalisera resultaten till den grupp som saknar anhöriga. Patienter med multipla somatiska sjukdomar liksom med annan neurologisk eller psykiatrisk sjukdom har exkluderats vilket medför att effekten i denna patientgrupp är okänd. Bortfallet är i regel betydligt större i den aktivt behandlade gruppen än i placebogrupperna varför svårigheter att bedöma effektstorleken uppstår. Demenssjukdomarnas progressiva förlopp gör att de metoder som använts för att hantera bortfallet tenderar att gynna behandlingar med större bortfall, varför skillnader i effekt mellan grupperna kan ha överskattats. Att de använda effektinstrumenten företrädesvis mäter minnesrelaterade och praktiska förmågor men inte initiativförmåga, alerthet och social närvarokänsla, s.k. frontala förmågor, kan innebära att studierna ej har beaktat sådana betydelsefulla effekter.

Tabell I

Kognitiv effekt av kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom

Läkemedel	Dos per dag	Beh tid	ADAS-cog poäng; skillnad mot placebo	MMT poäng; skillnad mot placebo	Referens
Donepezil	5 mg	24 veckor	2,5		Rogers et al. 1998
	10 mg	24 veckor	2,9		
	10 mg	24 veckor		+1,7	Feldman et al. 2001
	10 mg	52 veckor		+1,2	Mohs et al. 2001
	10 mg	52 veckor		+1,7	Winblad et al. 2001
Galantamin	16 mg	20 veckor	3,1		Tariot et al. 2000
	24 mg	20 veckor	3,1		
	24 mg	24 veckor	3,9		Raskind et al. 2000
	32 mg*	24 veckor	3,8		

Rivastigmin	1-4 mg*	26 veckor	1,7		Farlow et al. 2000
	6-12 mg	26 veckor	3,8		
	1-4 mg	26 veckor	1,6		Opubl rapport 1
	6-12 mg	26 veckor	1,6		
	6 mg	26 veckor	1,6		Opubl rapport 2
	9 mg	26 veckor	1,3		

*) Ej godkänd dosering

Farmakokinetik

De tre kolinesterashämmarna uppvisar vissa väsentliga skillnader i farmakokinetik. Rivastigmin har till skillnad från de övriga två preparaten en låg biologisk tillgänglighet som ökar med födointag. Dessutom är dess kinetik inte linjär, d v s biotillgängligheten ökar med given dos. Rivastigmin metaboliseras också på ett annorlunda sätt – medan donepezil och galantamin omvandlas i leverns cytokrom P450, bryts rivastigmin till största delen ned via acetylkolinesterasmedierad hydrolys. Denna metabolism är mycket snabb. Halveringstiden för rivastigmin plasma är endast cirka en timme. Den är emellertid längre för effekten, eftersom substansen binder sig mer långvarigt till målenzymet acetylkolinesteras i hjärnan. Galantamin (halveringstid sju till åtta timmar) och rivastigmin doseras två gånger dagligen. Donepezil har däremot en lång halveringstid i plasma (cirka 70 timmar) varför det doseras endast en gång dagligen.

Stigande ålder har visats leda till förlängd halveringstid för donepezil. Mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen eller nedsatt njurfunktion påverkar dock inte clearance, varför dosjustering inte behöver göras vid dessa tillstånd.

För rivastigmin har man sett en högre biotillgänglighet och förlängd halveringstid hos äldre patienter. Dessutom har man vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och måttligt nedsatt njurfunktion uppmätt högre plasmakoncentrationer (C_{max} och AUC), varför man rekommenderar noggrann dositering vid dessa tillstånd.

Högre plasmakoncentrationer (C_{max}) av galantamin har observerats hos äldre Alzheimer-patienter. Clearance tycks dock inte påverkas märkbart av åldern. Den påverkas inte heller signifikant av lätt sänkt lever- eller njurfunktion. Vid mild till medelsvår nedsättning av njurfunktionen är dosjustering inte nödvändig. Vid medelsvår leverfunktionsnedsättning bör emellertid lägre doser och en långsammare dositering tillämpas. Vid grav lever- eller njurfunktionsnedsättning, liksom vid samtidig signifikant nedsättning av lever- och njurfunktion är galantamin kontraindicerat eftersom dokumentation härvidlag saknas. Genetisk polymorfism med avseende på CYP2D6 har visats påverka metabolismen av galantamin – clearance var något lägre hos långsamma än hos snabba metaboliserare – men det bedöms inte ha någon större klinisk betydelse.

Interaktioner

Det finns risk för farmakokinetiska interaktioner vid behandling med donepezil och galantamin. För båda substanserna kan metabolismen hämmas av läkemedel som omvandlas av P450-isoenzymerna CYP2D6 och CYP3A4. Det har visats för ketokonazol och kinidin (donepezil) samt paroxetin, ketokonazol och erytromycin (galantamin), men gäller sannolikt också andra läkemedel som är starka hämmare av dessa enzymer. Inga farmakokinetiska interaktioner av betydelse har

observerats för rivastigmin, vilket förklaras av att det inte metaboliseras i någon betydande omfattning i P450-systemet.

Samtliga kolinesterashämmare kan interagera farmakodynamiskt med andra läkemedel. Det gäller i första hand andra kolinerga medel, där en synergistisk effekt kan uppnås med förstärkta effekter som följd, samt läkemedel med antikolinerga effekter som kan minska effekten av kolinesterashämmare. Kolinesterashämmare kan också verka synergistiskt med betablockerare, och därigenom ge en kraftigare hämning av hjärtats retledningssystem.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av kolinesterashämmarna är knutna till perifera kolinerga effekter. De mest frekventa härrör från magtarmkanalen och yttrar sig som illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och dyspepsi. Anorexi och viktnedgång förekommer också. Andra vanliga biverkningar är yrsel, huvudvärk, tremor, trötthet och insomni. Psykiska biverkningar såsom hallucinationer och agitation har rapporterats. Kolinerga kardiovaskulära biverkningar i form av bradykardi och synkope förekommer men anges som sällsynta. Sinoatrialt och atrioventrikulärt block har beskrivits för donepezil. Några fall av mag- och duodenalsår (donepezil) samt gastrointestinal blödning (donepezil, rivastigmin) har noterats. För donepezil har enstaka fall av leverpåverkan inklusive hepatit rapporterats.

Behandling med kolinesterashämmare

Definition av patientgrupp

Behandling med kolinesterashämmare är indicerad vid mild till måttlig Alzheimers sjukdom. Innan behandling inleds skall en utförlig utredning av kognitiv störning och demens ske.

Prediktorer för gynnsamt behandlingssvar har ännu inte identifierats. Enda sättet att ta reda på om den enskilde patienten har nytta av behandlingen är att pröva enligt de principer som följer nedan.

Behandlingen bör initieras, övervakas och utvärderas av läkare med god kännedom om demenssjukdomar. Komplexa fall, samt patienter med differentialdiagnostiskt oklara eller atypiska symtom bör om möjligt utredas av specialist.

Utredningen syftar till att bedöma huruvida demenssjukdom föreligger samt fastställa typ av demenstillstånd och kartlägga eventuella bidragande somatiska och sociala faktorer, samt förekomst av andra samtidiga sjukdomstillstånd (komorbiditet). En utförlig beskrivning av utredningens enskilda rekommenderade komponenter finns ovan under avsnittet Utredning (sid 3).

Behandlingens genomförande

Syftet med behandlingen är att förbättra patientens kliniska tillstånd och minska progress av sjukdomens kognitiva symtom. Klinisk förändring bedöms avseende patientens kognition, emotionella reaktioner och beteende. Patientens förmåga till insikt och samarbete är av stor betydelse för möjligheterna att genomföra en läkemedelsbehandling med kolinesterashämmare. Viktigt är också samarbetet med patientens anhöriga, samt mellan primärvård och specialistvård.

Innan behandlingen initieras bör en behandlingsplan upprättas. Denna plan kan vara olika utformad beroende på lokala förhållanden. Planen bör dock omfatta uppgifter om vem som bär huvudansvaret för behandlingen, vem som ansvarar för vilka vårduppgifter, uppföljning, utredningssteg och kontaktrutiner samt vad som skall definieras som utredningsinstrument och behandlingsmål.

De förväntade fördelarna bör alltid vägas mot den möjliga ytterligare vardagslivsbelastningen som en korrekt utförd behandling med kolinesterashämmare innebär för patienten.

Dosering

Nedan följer doseringsuppgifter i utdrag enligt FASS. En relativt hög dosering bör i allmänhet eftersträvas, under förutsättning att preparatet tolereras, för att uppnå maximal behandlingseffekt.

Aricept (donepezil)

Behandlingen inleds med 5 mg/dag. Aricept skall tas peroralt på kvällen, strax före sänggående. Dosen på 5 mg/dag skall bibehållas under minst en månad för att möjliggöra en bedömning av de tidigaste kliniska svaren och för att steady-state koncentrationen av donepezilhydroklorid skall uppnås. Därefter kan dosen av Aricept ökas till 10 mg/dag (dosering en gång per dag), som är den maximala rekommenderade dagliga dosen.

Exelon (rivastigmin)

Behandlingen inleds med 1,5 mg två gånger dagligen, i samband med morgonmål och kvällsmål. Kapslarna skall sväljas hela. Om denna dos tolereras väl efter minst två veckors behandling kan dosen ökas till 3 mg två gånger dagligen. Därpå följande dosökning till 4,5 mg och senare till 6 mg två gånger dagligen skall likaledes grundas på hur väl tidigare dosnivåer tolererats och skall övervägas först efter åtminstone två, men helst fyra, veckors behandling på den tidigare dosnivån. Den effektiva underhållsdosen är 3 till 6 mg två gånger dagligen. Rekommenderad högsta dygnsdos är 6 mg två gånger dagligen.

Om biverkningar (t ex illamående, kräkningar, buksmärter eller aptitförlust) eller viktnedgång observeras under behandlingen kan flera doser utelämnas. Om biverkningar ändå kvarstår bör dosen tillfälligt minskas till föregående väl tolererade dosnivå.

Reminyl (galantamin)

Den rekommenderade startdosen är 8 mg dagligen (4 mg två gånger dagligen, helst tillsammans med morgon- och kvällsmål) under fyra veckor. Den initiala underhållsdosen är 16 mg dagligen (8 mg två gånger dagligen) och patienten bör stå kvar på denna dos under minst fyra veckor. En ökning till underhållsdosen 24 mg dagligen (12 mg två gånger dagligen) övervägs på individuell basis. För individuella patienter som inte uppvisar förbättrad effekt eller inte tolererar 24 mg dagligen, bör dosen sänkas till 16 mg dagligen.

Uppföljning

Uppföljning bör anpassas efter preparatval, patientens behov och lokala förhållanden. Uppföljning avseende kontroller rörande dositering och tolerabilitet sker lämpligtvis efter 1-3 månader. Utvärdering av behandlingseffekter avseende kognitiv funktion bör ske efter 6-12 månaders behandling och därefter vanligen på årlig basis.

Med möjlighet till viss avvikelse enligt individuellt fastställd behandlingsplan, bör uppföljning och utvärdering av behandling med kolinesterashämmare baseras på anamnes och undersökning avseende:

- Minnesförmåga
- Orienteringsförmåga
- Spatial förmåga
- Exekutiv förmåga
- Språklig förmåga
- Praktisk förmåga

- Omsorgsinsatser
- Eventuell förekomst av psykotiska symtom
- Eventuell förekomst av affektiva störningar

Mini-Mental-Test (MMT) bör ingå i behandlingsuppföljning, då den av kvalitetssäkringsskäl kan användas i framtida övergripande sammanfattningar.

Försiktighetsåtgärder

Möjliga kardiovaskulära effekter måste beaktas. Tecken på överdosering är salivation, rastlöshet, kallsvett, tilltagande muskelsvaghet med risk för andningsdepression, bradykardi, blodtrycksfall, hypotermi, kramper och kräkningar. Uppföljande EKG undersökningar bör övervägas, speciellt hos patienter med samtidig somatisk sjukdom. I övrigt hänvisas till de enskilda substansernas aktuella produktresuméer (SPC-texter) eller FASS-texter.

Behandlingslängd

Behandling med kolinesterashämmare är normalt en långtidsbehandling som bör fortsätta så länge det bedöms kliniskt relevant i förhållande till den uppgjorda behandlingsplanen och under förutsättning att eventuella biverkningar är tolerabla. En maximal behandlingstid är inte definierad.

Vid uppenbart bristande effekt, intolerans, annan nödvändig medicinering som interagerar, bristande compliance eller om uppföljningsmöjligheter saknas, bör behandlingen avbrytas eller i vissa fall ett preparatbyte övervägas. Anledningen till avbrottet eller bytet bör dokumenteras. Noggrann dokumentation av de skäl som föreligger bör ske.

Som riktvärden kan anges att MMT i genomsnitt sjunker med tre till fyra punkter hos obehandlade patienter efter 12 månaders behandlingstid. Detta är endast ett medelvärde för en större population. Bedömningen av behandlingseffekter skall alltid vara individuell och ta hänsyn till den globala funktionsuppskattningen. Ett beslut baserat enbart på MMT-mätvärden är i de flesta fall inte tillräckligt. Bedömning av ADL och livskvalitet bör även göras. Medicinändring bör om möjligt inte ske samtidigt med andra plötsliga eller omfattande psykosociala förändringar (flytt till gruppboende, etc.), då detta påtagligt kan försvåra bedömningen av den terapeutiska effekten eller läkemedelsutsättningens konsekvenser.

Nuvarande kunskapsläge ger inga säkra hänvisningar till hur ett byte av preparat bör göras. Hänsyn bör dock tas till de enskilda preparatens halveringstid (se ovan).

Beslut om utsättning bör om möjligt ske i samråd med närstående och med utförlig information, varvid anledningen till utsättningen bör belysas. Kontroll bör ske tre till fyra veckor efter utsättning. Vid påtaglig försämring bör preparatet återinsättas om ingen medicinsk kontraindikation föreligger. Med nuvarande kunskapsläge är det oklart om återinsättning efter tidigare utsättning medför en sämre behandlingseffekt än om behandling skett utan avbrott.

Hälsoekonomi

Det finns förhållandevis få studier av kolinesterashämmarna som innehåller en hälsoekonomisk ansats. Sammanfattningsvis tycks tillgängliga studier indikera att behandling kan vara kostnadsneutral eller något kostnadsbesparande, speciellt om behandling inleds tidigt och har en duration på några år. I kombination med positiva resultat beträffande effektmått skulle en slutsats kunna vara att behandling därför är kostnadseffektiv. En sådan slutsats måste dock tolkas mycket försiktigt då de metodologiska problemen är stora. Det finns idag ingen publicerad prospektiv empiriskt baserad randomiserad studie av kolinesterashämmarna som uppfyller kriterier för en fullständig hälsoekonomisk utvärdering. I de flesta studierna har hälsoekonomiska data

retrospektivt lagts till kliniska studier varvid olika varianter av hälsoekonomiska modeller med extrapolering av långtidseffekter har utvecklats. Eftersom det är svårt att genomföra fleråriga prospektiva randomiserade hälsoekonomiska studier är ekonomiska modeller nödvändiga, men eftersom modellerna inte är empiriska måste resultaten tolkas med försiktighet. Andra viktiga metodologiska aspekter som behöver diskuteras ytterligare är bl.a. vilka effektmått som skall användas (livskvalitet - QALYs? kognition, demensstadium?) samt hur den informella vården skall kostnadssättas.

Annan behandling vid Alzheimers sjukdom

Memantin

Efter att denna workshop rörande behandling av Alzheimers sjukdom arrangerades har EU-kommissionen godkänt läkemedlet memantin för behandling av måttligt svår till svår Alzheimers sjukdom. Memantin är en icke kompetitiv NMDA antagonist som funnits tillgänglig i Tyskland ett tiotal år. Få kliniska studier finns publicerade och det är därför svårt att för närvarande bedöma läkemedlets plats i terapin vid Alzheimers sjukdom. Inga jämförande studier eller kombinationsbehandlingar med kolinesterashämmare och memantin finns rapporterade. Se [läkemedelsmonografi för Ebixa](#) (memantin) i Information från Läkemedelsverket 2002:4.

Behandling av beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom

Den kliniska bilden vid Alzheimers sjukdom är komplex. Symtomen har samband med hjärnsjukdomens lokalisering och svårighetsgrad, liksom patientens premorbida personlighet och reaktionssätt. Det är viktigt att beakta att emotionella och personlighetsmässiga reaktioner påverkas av såväl farmakologisk behandling som psykosociala komponenter, vilka ofta förändras och påverkas under det långdragna sjukdomsförloppet.

En ingående analys av patientens kliniska och sociala situation bör alltid göras inför planerad intervention och så långt möjligt bör en kausal behandling användas. Exempelvis kan omgivningsfaktorer eller somatisk sjukdom vara av avgörande betydelse för förekomsten av beteendemässiga och psykiska symtom. Läkemedelsbehandling vid beteendemässiga och psykiska symtom är aktuell i första hand vid psykotiska vanföreställningar, depressivitet och vissa former av aggressivitet. Klinisk erfarenhet och enstaka studier visar att kolinesterashämmare kan vara av värde om patienten har en klinisk profil som innehåller markanta fluktuationer och synhallucinos.

Deltagarlista

- Farmakologisk behandling av Alzheimers sjukdom

Docent Björn Arvidson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Professor Björn Beermann
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Docent Kaj Blennow
Neurokemi Hus V3
Sahlgrenska Universitetssjukhus
431 80 GÖTEBORG

Projektsamordnare Christina Brandt
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Seniorrådgiver William Bredal
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6
N-0950 Oslo /NORGE

Docent Maria Eriksdotter Jönhagen
Geriatriska kliniken
Huddinge Univ sjukhus
141 86 HUDDINGE

Docent Sture Eriksson
Geriatriskt centrum
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 UMEÅ

Docent Johan Fastbom
Stockholms Läns Äldrecentrum
Olivecronas väg 1
113 82 STOCKHOLM

Överläkare Michaela Grut
Danderydsgeriatriken
Danderyds sjukhus
182 87 DANDERYD

Professor Lars Gustafson
Psykiogeriatriska kliniken
Universitetssjukhuset
221 85 LUND

Seniorrådgiver Edel Holene
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6
N-0950 Oslo /NORGE

Överläkare Lena Kilander
Länsgeriatriska kliniken
Samariterhemmet sjukhus
751 25 UPPSALA

Doktor Bengt Lindqvist
Vårdcentralen Ekensberg
Hälsövägen 1
611 85 NYKÖPING

Överläkare Elisabet Londos
Psykiatriska kliniken
Universitetssjukhuset
221 85 LUND

Professor Jan Marcusson
Geriatriska Kliniken
Universitetssjukhuset
581 85 LINKÖPING

Statistiker Hans Melander
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Professor Agneta Nordberg
Geriatriska kliniken,
Huddinge universitetssjukhus,
141 86 Stockholm.

Distr läkare Christer Norman
Salems VC
Säbytorgsvägen 6
144 42 Rönninge

Överläkare Mikael Nornholm
Psykiatriska kliniken
Universitetssjukhuset i Lund (USiL)
221 85 Lund

Doktor Ralph Parnefjord
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Konsulent Heidi Reinnel
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6
N-0950 Oslo /NORGE

Specialistläkare, Med. dr. Magnus Sjögren
Institutionen för klinisk neurovetenskap
Göteborgs Universitet
431 80 Mölndal

Doktor Robert Svartholm
Björknäs Vårdcentral
Idrottsgatan 3
961 64 BODEN

Seksjonssjef Jan Marcus Sverre
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6
N-0950 Oslo /NORGE

Doktor Ingrid Trolin
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 UPPSALA

Professor Anders Wallin
Göteborgs Universitet
Klin för Neurovetenskap
Sahlgrenska Univ. Sjukhus Mölndal
431 80 MÖLNDAL

Docent Anders Wimo
Bergsjö Hälsocentral
Bållebergsvägen 5
820 70 BERGSJÖ

Professor Bengt Winblad
Geriatriska kliniken
Huddinge Universitetssjukhus, B 84
141 86 STOCKHOLM