

Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom - Bakgrundsdokumentation

Demenssjukdomar - definition, indelning och förekomst

Elisabet Londos

Bakgrund

Demens är en deskriptiv term som kommer från latinets "de mens" - *utan sinne* - och *som syftar på en förvärvad nedsättning i intellektuella förmågor och som antas vila på organisk grund.*

Demens är ett kliniskt syndrom som innefattar störningar i kognitiva, emotionella, beteendemässiga och neurologiska (sensorimotoriska) funktioner. Definitionen av demens i DSM-IV, 1994 (1) och ICD-10,1993 (2) utgår från närvaro av vissa symtom och tar inte direkt hänsyn till bakomliggande, etiologiska faktorer. Minnesstörning, om än inte alltid så uttalad, anses obligat för en demensdiagnos. Dessutom fordras vanligen ytterligare ett av följande symtom: desorientering, språkstörning, praktiska svårigheter, bristande exekutiv förmåga, förändring av personlighetsdrag resulterande i omdömeslöshet, affektlabilitet, känslomässig avflackning, aggressivitet och insiktslöshet. Svårighetsgraden skall vara sådan att demenssymtomen påverkar patientens arbete och/eller sociala liv och innebära en klar sänkning från tidigare prestationsnivå. Symtomen skall ha funnits under en längre tid, vanligen minst sex månader, och tillståndet skall skiljas från delirium/konfusion.

Inga enskilda symptom är i sig själva patognomona för en viss typ av demenssjukdom. Det är symptomkonstellationen, syndromet, tidpunkten då symtomen uppträder och det kliniska sammanhanget som är avgörande (3). Vanligen finns en blandning av symptom, som kan tolkas som primära d v s mer relaterade till den organiska hjärnskadans lokalisering och typ, medan andra symptom kan betraktas som sekundära d v s som uttryck för den sjukas upplevelse av, reaktion på och adaptation till hjärnskadans (4). Därför måste symptomen och deras samband med strukturella och funktionella hjärnförändringar kunna tolkas olika i olika sammanhang, vilka även innefattar språkliga och kulturella aspekter. Diagnosen demens bör alltid vila på en bred bedömning av både psykiatriska och neurologiska fynd.

Klassifikationen av demens har förändrats över tid och påverkats av ökade kunskaper om etiologi och klinik, och kan ha olika infallsvinklar som t ex klinisk bild, histopatologi, molekylärbiologi och neurokemi. I ett svenskt konsensusdokument 1990 föreslogs en demensklassifikation på basen av de histopatologiska förändringars regionala fördelning i hjärnan vilka även vanligen avspeglar sig symptomatiskt (5-6,7).

Se följande bilder: [Alzheimer.pdf](#), [Frontallobs.pdf](#) och [Vaskulär demens.pdf](#)

De flesta demenssjukdomar drabbar framför allt hjärnbarkens olika lager och områden, medan andra har mer subkortikal lokalisering. Alzheimers sjukdom med post central (temporoparietal) dominans samt frontotemporal demens (FTD) är de typiska kortikala demenssjukdomarna. De ger således i typfallen upphov till ett temporoparietalt syndrom med minnesstörning, visuospatiala svårigheter, dysfasi, dyspraxi, dysgnosi och desorientering repektive ett frontotemporalt syndrom med expressiv språkstörning kombinerat med frontala symptom som personlighetsförändring,

omdömeslöshet, apati, insiktslöshet och ohämning. Huntingtons sjukdom, PSP och Binswangers sjukdom räknas till de subkortikala demenssjukdomarna. Dessa kännetecknas bl a av psykomotorisk förlångsamning, gångrubbning och dysartri. Blandformer med såväl kortikalt som subkortikalt engagemang utgörs av tillstånd som Parkinsons sjukdom med demens, Lewy body demens och kortikobasal degeneration (8).

Uppfattningen om cerebrovaskulära skadors betydelse vid demens har genomgått markanta förändringar under de senaste decennierna. Relativt homogena kliniska begrepp som arteriosklerotisk psykos och arteriosklerotisk demens har temporärt utbytt mot begrepp som multiinfarkt demens för att därefter ersättas av en mer klinisk och neuropatologisk differentierad klassifikation. Särskilt har betydelsen av ischemisk vitsubstansskada och strategiska infarkter uppmärksamats. Vitsubstansinfarkter finns dessutom ofta samtidigt med Alzheimers sjukdom men de kan också utgöra enda eller huvudsakliga hjärnförändringen vid demens.

Blandformer mellan Alzheimerssjukdom och vaskulär demens uppmärksammas alltmer samt deras inbördes förhållande. Flertalet riskfaktorer delas av båda och betydelsen av summation och potentiering har föreslagits (9,10).

Fördelning av demenstyper ur neuropatologisk synvinkel visade i Lunds longitudinella kliniskt patologiska demensstudie förekomst av Alzheimers sjukdom i 42%, vaskulär demens i 26%, blandform vaskulär och Alzheimers sjukdom i 12%, fronto temporal demens i 9% (11). Lewy bodies, karaktäristiska för Parkinsons sjukdom och Lewy body demens, ses hos 10-20% av organiska demenstillstånd, vanligast i blandform med Alzheimer patologi (12,13).

Vid sidan av degenerativa och vaskulära demenssjukdomar finns även en grupp potentiellt behandlingsbara, reversibla tillstånd med klinisk demensbild såsom hydrocefalus, subduralhematom, infektioner och metabola störningar.

Fördelningen av olika demenssjukdomar i populationen är svårare att identifiera även om epidemiologiska studier är så gott som samstämmiga avseende prevalens och incidens av demens.

Prevalensen av demenssjukdomar ökar exponentiellt med åldern med en ungefärlig dubbling vart femte år från 1% vid 65 års ålder till över 20% vid 85 år (14). Prevalensen av demens före 65 är låg eller dold bland andra tillstånd.

I de flesta epidemiologiska studier i västvärlden är Alzheimers sjukdom den vanligaste demensformen och beräknas orsaka cirka 60-70% av demenstillstånden (15). Prevalensen av Alzheimers sjukdom beräknas till cirka 1-2% i åldersgruppen 65-74 år, 4-5% hos 75-84 åringar, och 10-13% hos personer över 85 (16). Som den näst vanligaste demenssjukdomen anges oftast vaskulär demens där prevalensen stiger mindre brant med ökande ålder och proportionen varierar mellan 11-45% i olika studier (17).

Demenssjukdomar betraktades länge som progredierande och icke-behandlingsbara.

Klinisk erfarenhet och kunskap om olika typer av demenstillstånd har medfört att det är accepterat att olika typer av demenssjukdomar har olika klinisk bild och prognos (18). Möjligheten till läkemedelsbehandling av demenssjukdom har även ökat behovet av tidigdiagnostik. Gränsdragningen mellan normalt och patologiskt åldrande, d v s förstadiet till demens blir allt viktigare att definiera. MCI, mild cognitive impairment, är en av de många termer som används i detta sammanhang (19,20).

Demens förkortar den förväntade livslängden såväl för patienter med tidig sjukdomsdebut, för de äldre med måttlig till svår demensgrad samt för de mycket gamla, speciellt för kvinnorna (21).

Detta framgår dock inte av dödsorsaksstatistik där demenssjukdomar oftast är kraftigt underrapporterade (22,23).

Demens innebär vanligen en gradvis försämring över flera år och är en viktig orsak till successivt tilltagande funktionsnedsättning med hög grad av funktionellt beroende och ofta mångårig institutionalisering (24). Populationsbaserade studier har visat att måttliga och allvarliga former av demens utgör den proportionellt största delen av demenssjuka (25).

Kunskapen om riskfaktorer som kan förebyggas eller modifieras kan hjälpa till att minska förekomsten av demens. Epidemiologiska studier har identifierat en rad riskfaktorer för Alzheimers sjukdom som omfattar såväl genetiska, biologiska som miljöfaktorer. Se tabell I och II.

Tabell I. Riskfaktorer för Alzheimers sjukdom (21).

Studerade faktorer	Summerade fynd från tillgänglig vetenskaplig litteratur
<i>Genetiska</i>	
ApoE allel e4	Flertal studier med enhetliga resultat. Vissa bevis för biologiska mekanismer.
Familjeanhopning* (minst en nära släkting med demens)	Flertal studier med enhetliga resultat. Både genetiska faktorer och miljöfaktorer kan förklara ett samband.
<i>Biologiska</i>	
Ålder (5-års indelning)	Flertal studier med enhetliga resultat.
Kvinnligt kön	Olika resultat i jämförbara studier. Kontroversiell tolkning.
Högt blodtryck (SBT >180)	Få studier, men med enhetliga resultat. Adderande mekanismer mellan vaskulära och degenerativa lesioner? Eller en direkt effekt av vaskulära faktorer på degenerativa lesioner? Få studier.

SBT reduktion (>20 mmHg)	
<i>Miljö</i>	
Yrke: kroppsarbete (enbart män)	Få studier med olika resultat, biologiska antaganden. Få studier med olika resultat.
Alkohol Rökning	Få rapporter där rökning är en riskfaktor: samma betydelse som andra vaskulära riskfaktorer?

* Familjeanhopning kan också vara en indikator på miljön.

*RR = relativ risk; 95%KI = 95% konfidensintervall

Det finns anledning att hålla isär demenssjukdomarnas patologi och känd eller förmodad etiologi. Etiologiskt finns t ex molekyärgenetisk koppling till kromosomerna 1,14,21 vid Alzheimers sjukdom. Personer med Downs syndrom drabbas så gott som obligat av Alzheimers sjukdom.

Tabell II. Skyddande faktorer för Alzheimers sjukdom (21)

Studerade faktorer

Summerade fynd från tillgänglig vetenskaplig litteratur

Sociala

Låg utbildning

Flertal studier, men med olika resultat.
Kontroversiell tolkning.

Begränsat socialt nät-

Nya fynd, få studier. Lovande arbetshypoteser för framtiden.

verk (få kontakter med

anhöriga och vänner)

Läkemedel

NSAID

Olika resultat. Intressanta biologiska mekanismer har framkommit.

Östrogenbehandling

Olika resultat som begränsas av metodologiska svårigheter.

Biologiska antaganden. Fortfarande saknas bevis.

Blodtryckssänkande läkemedel

*RR = relativ risk; 95%KI = 95% konfidensintervall

Ålder är den viktigaste enskilda orsaken till demenssjukdom. Det faktum att medellivslängden ökar i de flesta populationer samt att prevalensen av demens stiger med ökande ålder, gör att antalet individer med demenssjukdom beräknas att kraftigt stiga särskilt bland de äldre-äldre de närmaste decennierna. En stor andel av dessa äldre demenssjuka är dessutom ensamboende. Detta ställer krav dels på den individuella behandlingen och omhändertagandet av patienter och anhöriga men även på beslutfattare avseende planering, utbyggnad och prioritering av olika vårdformer för demenssjuka.

Att kunna förebygga, bota eller lindra denna sjukdom har således betydande konsekvenser både på individuell och på samhällelig nivå.

Referenser

1. American Psychiatric Association. DSMIV: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, 1993.
3. Gustafson L, Passant U. Clinical pathological correlates. In: Cerebrovascular disease and dementia. Pathology, Neuropsychiatry and management. Chiu E, Gustafson L, Ames D, Folstein MF (eds). Martin Dunitz Ltd, London. 2000 pp 85-97.
4. Gustafson L, Hagberg B. Dementia with onset in the presenile period. Acta Psychiatr Scand. 1975;Suppl 257.
5. Svenskt konsensus om demenssjukdomar (II) Utredning och speciell diagnostik. Läkartidningen 1990;87:4443-8.
6. Svenskt konsensus om demenssjukdomar (I) Klassifikation och utredning. Läkartidningen 1990;87:3856-65.
7. Wallin A, Brun A, Gustafson L. Swedish consensus on dementia diseases. Acta Neurol Scand. 1994;157:19-31
8. Neary D. Classification of dementias. Reviews in Clinical Gerontology 1999;9:55-64.
9. Brun A, Gustafson L, Samuelson S-M, Ericsson C. Neuropathology of late life. Dementia 1992;3:125-30.
10. Snowdon, DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. 1997. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer Disease. The nun study. JAMA. 277: 813-7.
11. Brun A, Gustafson L. The Lund longitudinal dementia study: A 25 years perspective on neuropathology, differential diagnosis and treatment. Alzheimer's disease: Advances in clinical and basic research. Corain B, Iqbal K, Nicoloni M, Winblad B, Wisniewski H, Zatta P (eds). John Wiley&Sons Ltd. 1993, pp 3-18.
12. Perry EK, McKeith I, Thompson P, Marshall E, Kerwin J, Jabeen S et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 1991;640:197-202.
13. Londos E, Passant U, Gustafson L, Brun A. Neuropathological correlates to clinically defined dementia with Lewy bodies. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:667-79.

14. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 1987;76:464-79.
15. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MMB, Copeland JRM, Dartigues J-F et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(Suppl 5):S10-S15.
16. Fratiglioni L. Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurol Scand.* 1996;(suppl)165:33-40.
17. Skoog I, Aevarsson O. Epidemiology of vascular dementia in Europe. In *Cerebrovascular disease and dementia. Pathology, Neuropsychiatry and management.* Eds: Chiu E, Gustafson L, Ames D, Folstein MF. Martin Dunitz Ltd, London. 2000. pp 15-24.
18. Gustafson L. Differential diagnosis with special reference to treatable dementia and pseudodementia conditions. *Dan Med Bull.* 1985;32:55-9.
19. Peterson RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 1997;9:65-9.
20. Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355:225-8.
21. Fratiglioni L, von Strauss E, Winblad B. Åldrandets epidemiologi med fokus på fysisk och mental funktionsförmåga. *Läkartidningen* 2001;6:552-8.
22. Beard CM, Kokmen E, Sigler C, Smith GE, Peterson T, O'Brien C. Cause of death in Alzheimer's disease. *Ann Epidemiol* 1996;6:195-200.
23. Hälsa- och sjukvårdsstatistisk årsbok 2000:1, Socialstyrelsen.
24. Agüero-Torres H, von Strauss E, Viitanen M, Winblad B, Fratiglioni L. Institutionalisation in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:795-801.
25. Fratiglioni L, Forsell Y, Agüero-Torres H, Winblad B. Severity of dementia and institutionalization in the elderly: Prevalence data from an urban area in Sweden. *Neuroepidemiology* 1994;13:79-88.

Alzheimers sjukdom – patofysiologi

Kaj Blennow

Neuropatologi

Vid Alzheimers sjukdom ses vid neuropatologisk undersökning av hjärnan en hjärnatrofi, med vida fåror i kortex (hjärnbarken) och vidgade hjärnventriklar. Vid mikroskopisk undersökning ses senila plack och neurofibriller.

De tidigaste förändringarna är lokaliserade till mediala temporalloben, i entorinal kortex, amygdala och hippocampus. Senare i förloppet sprider sig förändringarna till temporal- och parietal kortex och i senare stadier även till frontal kortex. Däremot ses ringa förändringar i sensoriska och motoriska kortex.

Senila plack (*eng.* senile plaques) är belägna extracellulärt och består av en central kärna av beta - amyloid omgiven av en ring av degenererade neuriter nervcellutsnitt, astrocyter och mikroglia. Neurofibriller är lokaliserade intracellulärt i nervcellernas cytoplasma och består av trådformade proteinaggregat av en hyperfosforylerad form av tau.

Genetik

Genetiska mekanismer vid Alzheimers sjukdom delas upp i autosomt dominanta gener och riskgener (*Eng.* susceptibility genes). Vid autosomt (icke-könsbunden) dominant ärftlighet får hälften av barnen sjukdomsanlaget via en muterad allel (genvariant) som "slår igenom" trots att den andra allelen är normal. Riskgener innebär att en viss allel leder till en ökad risk att få sjukdomen. Patienter med sjukdomen som saknar riskgenen förekommer liksom personer som bär på riskgenen utan att få sjukdomen under sin livstid.

A) Autosomt dominanta gener

En del fall av Alzheimers sjukdom är familjära, med en autosomt dominant ärftlighet, familjär Alzheimers sjukdom (familial Alzheimer's disease - FAD). Kända gener vid FAD är amyloid prekursor protein (APP) genen, presenilin 1 (PS-1) och presenilin 2 (PS-2) generna.

Amyloid prekursor protein (APP)

Vid FAD har man identifierat flera olika mutationer på genen som kodar för amyloid prekursor protein (APP). APP-genen är belägen på kromosom 21. Endast drygt 30 familjer med APP-mutationer finns beskrivna, och dessa mutationer svarar således endast för en mycket liten del av alla patienter med Alzheimers sjukdom.

Samtliga FAD-mutationer på APP genen är belägna vid beta -amyloiddomänen, dvs den del av APP som klyvs ut till beta -amyloid. Mutationernas lokalisering precis i anslutning till de sekretaser som klyver ut beta -amyloid leder tanken till att de skulle påverka produktionen av beta -amyloid. Man har också i flera studier visat att mutationerna leder till en ökad produktion av beta -amyloid.

Presenilin 1 och presenilin 2

En andra FAD-gen är presenilin 1 (PS-1), vilken är belägen på kromosom 14. PS-1 är ett stort transmembranprotein som huvudsakligen finns i endoplasmatiska retiklet. Idag finns ett mycket stort antal FAD-mutationer (mer än 50) beskrivna, och PS-1 mutationer svarar för mer än hälften av alla fall med FAD.

En tredje FAD-gen har stor homologi (likhet i DNA-sekvens) och har därför fått namnet presenilin 2 (PS-2). PS-2 är belägen på kromosom 1. PS-2 är liksom PS-1 ett stort transmembranprotein som huvudsakligen finns i endoplasmatiska retiklet, och har cirka 70% homologi med PS-1. Endast tre FAD-mutationer har identifierats på PS-2 genen.

Både PS-1 och PS-2 mutationerna har vid olika typer av försök visats påverka produktionen av beta -amyloid, ledande till en ökad produktion av den längre formen av beta -amyloid (A_β 42), sannolikt genom en ökad gamma -sekretasaktivitet. Det finns dock även data talande för att presenilin mutationerna skulle kunna orsaka FAD via en ökad benägenhet för apoptos (programmerad celledöd) för neuron.

B) Riskgener

På de flesta gener finns olika genförändringar av samma sort som de mutationer som orsakar ärftliga sjukdomar som t ex FAD. Mutationer som förekommer i relativt hög frekvens i befolkningen (över 1%) kallas dock istället för polymorfismer. Med riskgener menas gener där det finns polymorfismer (genvarianter) vilka leder till en ökad risk att drabbas av en viss sjukdom. Risken

att insjukna bestäms dock även av andra gener och miljöomgivningsfaktorer, varför alla personer som har mutationen ej insjuknar. Flera sk riskgener (*Eng. susceptibility genes*) har associerats med Alzheimers sjukdom, men den enda säkerställda är apolipoprotein E.

Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) är ett protein som finns på ytan av lipoproteiner och har därmed betydelse för omsättningen av lipider (framför allt kolesterol) i kroppen. ApoE fungerar som en ligand till specifika ApoE receptorer, vilket leder till upptag av lipoproteiner i cellerna som uttrycker receptorerna.

ApoE bildas även i hjärnan, där det syntetiseras av astrocyter. Vid olika former av hjärnskador produceras ApoE för att ta upp kolesterol och andra lipider från nervceller som skadats, varvid det bildas lipoproteinpartiklar som senare återanvänds vid återuppbyggnaden av nervcellerna.

Det finns tre olika alleler (genvarianter) för ApoE som kodar för motsvarande tre isoformer (proteinvarianter) av ApoE vilka kallas ApoE2, ApoE3 och ApoE4. Allelerna skiljer sig på en bas i gensekvensen och isoformer på en aminosyra i proteinsekvensen. ApoE3 är den vanligaste isoformen, och förekommer hos 77-78% av befolkningen, medan ApoE2 finns hos 7-8% och ApoE4 hos 14-16%.

Tabell Möjliga alleluppsättningar av ApoE

Alleluppsättning	Risk för Alzheimers sjukdom
ApoE 2/2	Möjligen minskad risk
ApoE 3/2	Möjligen minskad risk
ApoE 3/3	
ApoE 4/2	3-4 ggr ökad risk, cirka 10 år tidigare debut
ApoE 4/3	3-4 ggr ökad risk, cirka 10 år tidigare debut
ApoE 4/4	8-10 ggr ökad risk, cirka 20 år tidigare debut

Risken att insjukna i Alzheimer är tre till fyra gånger ökad hos personer med en ApoE e4 allel

(dvs ApoE e4/3 eller ApoE e4/2) och åtta till tio gånger ökad hos personer med två ApoE e4 alleler (dvs ApoE e4/4) jämfört med personer som saknar ApoE e4 allelen (dvs ApoE e2/2, 3/2 eller 3/3). ApoE e4 allelen verkar dock påverka åldern för insjuknande i Alzheimer kraftigare än själva risken att insjukna, varje ApoE e4 allel leder till att insjuknandeåldern minskar med cirka sju till nio år. Sambandet mellan ApoE e4 allelen och Alzheimer verkar vara svagare ju högre upp i åldrarna man kommer.

En ökad frekvens av ApoE e4 allelen ses förutom vid Alzheimers sjukdom även vid Lewy body demens, men sannolikt ej vid andra demenssjukdomar som frontotemporal demens eller vaskulär demens, och inte vid andra neurologiska eller psykiatriska sjukdomar.

Den patofysiologiska mekanismen bakom relationen mellan ApoE e4 allelen och Alzheimers sjukdom är inte klarlagd. Det finns data som talar för att ApoE leder till en ökad amyloidutfällning. En alternativ hypotes är att en störning i ApoE-systemet skulle leda till en sämre regeneration av nervceller och deras synapser efter olika påfrestningar och skador som drabbar den åldrande hjärnan.

Andra riskgener vid Alzheimers sjukdom

Ett flertal andra riskgener har förslagits vara associerade med Alzheimers sjukdom. Exempel på sådana är alfa₁-antitrypsin, alfa₂-makroglobulin, VLDL och IL-1 generna. Gemensamt för dessa gener är att andelen Alzheimerfall som haft genvarianten endast har varit marginellt större än antalet kontrollfall och att sambandet ej alltid kunnat verifieras efter den första positiva rapporten. Idag kvarstår därför ApoE e4 allelen som den enda säkerställda riskgenen vid Alzheimers sjukdom.

Neurotransmittorförändringar

Det finns störningar i flera olika neurotransmittersystem vid Alzheimers sjukdom. Det system som fått stå i fokus är acetylkolinsystemet, men skador på glutamaterga neuron är sannolikt av stor betydelse för symtomutvecklingen. Skador på monoaminsystemen hänger sannolikt samman med de psykiatriska (t ex depressivitet) och neurologiska (t ex extrapyramidala) symtom som ses vid sjukdomen.

Acetylkolinsystemet

Redan på 1980-talet beskrevs störningar i acetylkolinsystemet vid Alzheimers sjukdom, vilket senare verifierats i ett flertal studier. Aktiviteten hos det enzym som deltar i syntesen av acetylkolin, kolinacetyltransferas (ChAT), är kraftigt reducerad, och acetylkolinsyntesen och frisättningen är nedsatt framför allt i hippocampus och neokortex. En minskning av postsynaptiska kolinerga nikotinreceptorer har påvisats med PET-undersökning och i hjärnvävnad. Det finns också en förlust av neuron i nukleus basalis Meynert, varifrån kolinerga neuronerna utgår till cortex och hippocampus samt amygdala.

Störningar i acetylkolinsystemet leder till en nedsatt alertet, och sänker cortex förmåga att förmedla kommunikation mellan olika lober. Skadorna i acetylkolinsystemet korrelerar till graden av kognitiv försämring hos patienten. Förlusten av kolinerga banor antogs därför tidigt kunna förklara en stor del av den kliniska bilden vid Alzheimers sjukdom, eftersom det kolinerga systemet påverkar både minne och högre hjärnfunktioner.

Fyndet av störningar i acetylkolinsystemet har lett till utveckling av behandlingsstrategier för att stärka det kolinerga systemet. Idag finns tre registrerade läkemedel vilka är acetylkolinesteras (AChE) hämmare för symptomatisk behandling av Alzheimers sjukdom.

Etiologi och patogenes till Alzheimers sjukdom

Kunskapen om etiologin (den utlösande orsaken) och patogenesen (sjukdomsmekanismen) till Alzheimers sjukdom har ökat markant de senaste åren. Den dominerande hypotesen, den så kallade "amyloidkaskad hypotesen", bygger på att en störning i metabolismen av APP och därmed beta-amyloid, vilket leder till en aggregering och utfällning av beta-amyloid i hjärnparenkymet vilket är toxiskt och skadar nervcellerna.

Amyloidkaskad hypotesen

Beta-amyloid är en peptid på 40-42 aminosyror som bildas från ett större prekursorprotein kallat amyloid prekursorprotein (APP). APP bildas i kroppens alla kärnförande celler, och är ett membranbundet glykoprotein med en lång extracellulär del och en kortare intracellulär del.

APP klyvs av flera olika enzymer som gemensamt kallas för sekretaser via två olika metaboliska vägar, där den ena vägen (amyloidogen APP klyvning) leder till att fritt beta-amyloid bildas. De senaste åren har dessa sekretaser identifierats och klonats.

Vid icke-amyloidogen APP-klyvning klyvs APP först av alfa -sekretas, varvid den stora extracellulära delen av APP (alfa -sAPP) utsöndras. APP klyvs därefter av gamma -sekretas varvid ett mindre peptidfragment (kallat p3) motsvarande drygt halva beta -amyloid sekvensen bildas. Denna metaboliska väg innefattar en klyvning genom beta -amyloid sekvensen, och ingent beta -amyloid frisätts därför.

Vid amyloidogen APP-klyvning klyvs APP först av ett annat enzym kallat beta -sekretas, varvid den extracellulära delen av APP (beta -sAPP) utsöndras. APP klyvs därefter av gamma -sekretas varvid fritt beta -amyloid bildas.

APP-metabolism med bildning av fritt beta -amyloid sker i kroppens alla celler, och beta -amyloid utsöndras även till extracellulärutrymmet och kroppsvätskor som plasma och likvor. Det är oklart hur och varför lösligt beta -amyloid aggregerar till olösliga amyloidfibriller och även varför detta endast sker i vissa delar av hjärnan.

Man känner till att olika långa varianter av beta -amyloid bildas, med antingen 40 (Ab 40) eller 42 (Ab 42) aminosyror. Cirka 90% av det beta -amyloid som bildas under den normala metabolismen är Ab 40. Däremot är Ab 42 den dominerande formen av beta -amyloid i senila plack. Ab 42 är hydrofob, och har visats ha en större tendens att aggregera och även vara mer neurotoxiskt än Ab 40.

Enligt amyloidkaskadhypotesen är depositionen av beta -amyloid central i patogenesen av Alzheimers sjukdom, och man betraktar Alzheimers sjukdom som en upplagringssjukdom i hjärnan. På grund av en störning i amyloidmetabolismen utfälls beta -amyloid i form av sk diffusa plack. Experimentellt har beta -amyloid visats vara neurotoxiskt. Det är möjligt att det är endast de tidiga formerna av mindre beta -amyloidaggregat (oligomerer) som är toxiska. Då beta -amyloid skadar intilliggande nervceller degenererar dessa och senila (neuritiska) plack uppkommer. Sekundärt till nervcellsskadan orsakad av senila plack bildas neurofibriller.

Andra forskare menar att det inte är klarlagt att beta -amyloidutfällningen är den initierande faktorn. En grundpelare i amyloidkaskadhypotesen är att beta -amyloidutfällning och senila plack är den centrala neuropatologiska förändringen vid Alzheimer. Utfällning av beta -amyloid i hjärnan är dock ej specifikt för Alzheimer utan ses t ex efter skalltrauma. En statistisk korrelation är ej heller detsamma som ett orsakssamband, och andra neuropatologiska förändringar (neurofibriller, synapsskada) visar en likartad eller bättre korrelation till demensgrad.

Amyloidkaskadhypotesen är också till stor del byggd på data från de FAD-mutationer som finns beskrivna. Viktiga fynd är att samtliga APP-mutationer ligger nära beta -amyloiddomänen i anslutning till sekretaserna, att både APP- och presenilinmutationerna påverkar produktionen av beta -amyloid, och att transgena möss med APP- eller presenilinmutationer får utfällning av beta -amyloid. Emellertid är FAD-mutationer mycket sällsynta och det är oklart om de förändringar som ses hos FAD-fallen direkt kan översättas till den vanliga formen av sporadisk Alzheimer hos äldre. Någon överproduktion av beta -amyloid har aldrig visats vid sporadisk Alzheimer.

Studier under de senaste åren har visat att APP har en viktig fysiologisk funktion vid utväxt av nervutskott och bildning av synapser och även vid regeneration efter skador i CNS. Ett alternativ kan därför vara att utfällning av beta -amyloid är sekundärt till en ökad APP-bildning som led i ett försök till en regeneration som en reaktion på hjärnskada. Alternativt kan beta -amyloid utfällningen vara sekundär till en störning av APP-metabolismen (transporten) på grund av en axonal degeneration, så som kan vara fallet vid skallskador. En möjlighet är även att FAD-mutationernas verkningsmekanism är en försämrad normal funktionen av APP.

Tau Hypotesen

Tau protein är ett normalt förekommande protein i hjärnan vars funktion är att genom bindning till mikrotubuli i nervcellernas axoner stabilisera mikrotubuli vilket är av betydelse för den axonala transporten. Tau genen är belägen på kromosom 17. Från tau genen bildas sex olika isoformer av tau protein genom alternativ mRNA klyvning.

På tau protein finns ett flertal aminosyror som kan fosforyleras. Vid Alzheimers sjukdom är tau protein hyperfosforylerat, dvs ett större antal aminosyror än normalt har påkopplat en fosfatgrupp. Hyperfosforylerat tau aggregerar till trådformade proteinaggregat kallade "paired helical filaments" (PHF), vilka kan ses med elektronmikroskop och PHF aggregerar vidare till neurofibriller, neuropil threads och ansamlas i skadade neuriter runt senila plack.

Hyperfosforylering av tau sker på basen av en inbalans mellan kinaser (som ökar fosforylering) och fosfataser (som defosforylerar proteiner), men även andra förändringar av proteinet sker, så som glykosylering, oxidering och ubiquitinerings. Den ökade fosforyleringen av tau med försämrade bindning till mikrotubuli leder till en störd axonal stabilitet och transportförmåga, vilket leder till en störd synapsfunktion och slutligen till en nervcellsdegeneration. Proteinaggregatet i form av neurofibriller skadar även nervcellsfunktionen direkt.

Mängden neurofibriller visar också en stark korrelation till graden av kognitiv dysfunktion. Stora autopsistudier har visat att neurofibriller föregår bildningen av plack med flera årtionden.

Mot tau hypotesen kan i första hand invändas att PHF-tau och neurofibriller har en mycket låg sjukdomsspecificitet, vilket talar för att detta kan vara en sekundär ospecifik reaktion på nervcellsdegeneration.

Inflammatorisk process

En hypotes är att inflammatoriska processer spelar en viktig roll i patogenesen av Alzheimers sjukdom. Det finns inga "klassiska" tecken på en inflammatorisk reaktion (t ex infiltration av leukocyter) i hjärnan vid Alzheimers sjukdom, men en del fynd kan tala för att det pågår en inflammatorisk process. Senila plack är omgivna av reaktiva mikroglia och det finns flera akutfasproteiner i de senila placken. Man har även funnit tecken på komplementaktivering och ökning av interleukiner. Vissa epidemiologiska undersökningar talar för att frekvensen av Alzheimers sjukdom kan vara lägre hos patienter med reumatoid artrit, vilket skulle kunna hänga samman med att dessa patienter står på långvarig anti-inflammatorisk terapi. I vissa mindre studier anser man sig ha sett positiv effekt av anti-inflammatoriska läkemedel (t ex indometacin), men detta har varit svårt att verifiera i större kontrollerade studier. Vilken betydelse inflammatoriska processer har vid Alzheimer är därför oklart, likaså om de är primära (orsaksrelaterade) eller sekundära (till den degenerativa processen).

Cerebrovaskulära riskfaktorer Alzheimers sjukdom

Epidemiologiska och andra studier talar för att det finns ett samband mellan cerebrovaskulära riskfaktorer eller sjukdom och Alzheimers sjukdom. Flera studier har funnit att hypertoni ökar risken att senare insjukna i Alzheimers sjukdom. Andra studier har visat på samband mellan diabetes mellitus och arterioskleros och Alzheimer. Vaskulära skador i hjärnan, så som vitsubstansskada, lakuner och mindre infarkter, är också vanliga vid Alzheimers sjukdom.

Det är oklart om vaskulära riskfaktorer i sig ökar risken för, eller accelererar den patologiska processen vid, Alzheimers sjukdom, eller om vaskulära riskfaktorer leder till cerebrovaskulära skador som förstärker effekten av Alzheimerförändringarna, ledande till att sjukdomen debuterar tidigare än vad den skulle ha gjort annars.

Kolesterolhypotesen

Ett samband mellan Alzheimer och kolesterolmetabolismen har uppmärksamats på senare år. Förutom att ApoE e4 allelen är en riskgen för Alzheimer är den även associerad med hyperkolesterolemi och arterioskleros. Flera studier på autopsimaterial har funnit en ökad mängd senila plack hos individer med arteriosklerotisk hjärtsjukdom.

Djurförsök har visat att kaniner som ges en kolesterolrik föda får beta -amyloidutfällning i hjärnan, vilket kan motverkas med behandling med kolesterolsynteshämmare (HMG Co-A-reduktashämmare), sk statiner. Cellförsök har också visat att celler som växer i ett kolesterolrikt medium får en ökad produktion av beta -amyloid, vilket också kan motverkas med behandling med HMG Co-A- reduktashämmare. Slutligen publicerades förra året två studier där man fann att prevalensen för Alzheimer var lägre hos patienter behandlade med statiner.

Ålders- och riskfaktorhypotesen

Alzheimers sjukdom är en starkt åldersrelaterad sjukdom, prevalensen (förekomsten) av sjukdomen i populationen ökar markant i högre åldersgrupper. I princip samtliga människor får också alzheimorförändringar (beta -amyloidutfällning med senila plack och neurofibriller) om man lever tillräckligt länge. En hypotes är därför att den nervcellsdegeneration som ses vid sporadisk Alzheimers sjukdom beror på den ackumulerade effekten av olika påfrestningar och skador som drabbar den åldrande hjärnan, vilken är mer vulnerabel för t ex oxidativ stress. Olika både genetiska och andra riskfaktorer skulle påverka om, eller snarare i vilken ålder, en person får sjukdomen.

Sjukdomens utveckling (spridning) i olika regioner i hjärnan är den omvända till utvecklingen av hjärnans myelinisering. De områden som myeliniseras senast är de som först drabbas av neurofibrillära förändringar vid Alzheimer. Upprätthållande av myelinisering av axoner ställer höga metaboliska krav, vilket kan svikta vid åldrandet.

Vad gäller riskfaktorer har flera epidemiologiska studier visat att förekomst av Alzheimers sjukdom i släkten ger en ökad risk för sjukdomen, även vid sporadisk Alzheimer dvs de fall som ej har FAD med autosomt dominant ärftlighet. Av genetiska riskfaktorer är ApoE e4 allelen som den enda säkerställda riskgenen vid Alzheimers sjukdom. Ett flertal andra riskgener har förslagits vara associerade med Alzheimers sjukdom, men detta har ej säkert kunnat verifieras.

Av övriga riskfaktorer som föreslagits kan nämnas skalltrauma, cerebrovaskulära riskfaktorer (t ex hypertoni), låg utbildning, depression och exposition för toxiska ämnen (t ex aluminium). Även yttre faktorer såsom social isolering och minskad intellektuell aktivitet kan tänkas påverka när en sjukdomsprocess visar sig kliniskt.

Biokemiska markörer för Alzheimers sjukdom

En säkrare klinisk diagnostik tidigt i sjukdomsförloppet skulle kunna uppnås genom analys av olika biokemiska markörer. Eftersom hjärnans extracellulärutrymme är kontinuerligt med cerebrospinalvätskan (likvor) kommer biokemiska förändringar i hjärnan att avspelas i likvor. Eftersom Alzheimers sjukdom endast engagerar hjärnan är likvor därför det optimala mediet för bestämning av biokemiska markörer för sjukdomen.

Biokemiska markörer för Alzheimer bör avspegla de biokemiska förändringar som förekommer vid sjukdomens centrala patogenetiska processer. Dessa inkluderar en degeneration av neuron och deras axoner och synapser, en störning i metabolismen av beta -amyloid (A β) med utfällning av A β till senila plack, samt en hyperfosforylering av proteinet tau vilket aggregerar och bildar

neurofibriller. De biokemiska analyser som utvecklats för dessa patogenetiska processer är totalt tau protein (för axonal nervcellsdegeneration), fosforylerat tau protein (för hyperfosforylering av tau och bildning av neurofibriller) samt Abeta 42 (för störning i metabolismen av beta -amyloid).

A) Totalt tau (T-tau)

Genom att använda monoklonala antikroppar som reagerar med alla isoformer av tau oberoende av fosforyleringsgrad har man kunnat utveckla ELISA-analyser som bestämmer nivån av "totalt" tau (T-tau). En ökad nivå av T-tau avspeglar sannolikt graden av neuronal/axonal degeneration och skada.

Ett flertal studier har visat att det finns en måttligt till kraftigt ökad nivå av T-tau i likvor vid Alzheimer, medelnivån ligger cirka tre gånger högre än nivån hos friska individer i samma ålder. Detta fynd har verifierats i över 30 studier inkluderande över 2000 patienter med Alzheimer och 800 kontroller. Sensitiviteten för en ökad nivå av tau i likvor för att identifiera Alzheimer är hög, minst 85% av Alzheimerfall har ökat T-tau i likvor.

Ökad nivå av T-tau ses även vid alla sjukdomar med ett tillräckligt stort akut axonalt sönderfall eller med aktiv axonal degeneration. De högsta nivåerna ses därför vid akut större stroke och vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (där man har en mycket snabbt förlöpande kortikal degeneration).

Ökade nivåer av T-tau i likvor kan även ses hos en del fall med frontotemporal demens och Lewy body demens. Det är oklart om T-tau i likvor är ökat eller ej vid vaskulär demens. Vissa studier funnit ökade nivåer i en relativt stor andel av fallen, medan andra studier funnit normala nivåer och endast enstaka patienter med ökat T-tau i likvor. Sannolikt kan denna skillnad mellan olika studier bero på selektionen av patienter, dvs hur stor andel av fallen med vaskulär demens som förutom cerebrovasculära skador även har Alzheimerpatologi.

Däremot ses normala nivåer vid lokaliserade kroniska neurologiska sjukdomar (progressiv supranukleär paralyt och Parkinsons sjukdom) och psykiatriska sjukdomar (t ex depression). Likaså ses normala nivåer vid alkoholdemens.

2) Fosforylerat tau (P-tau)

Flera studier har funnit en markant ökning av P-tau i likvor vid Alzheimer. Sensitiviteten för en ökad nivå för att identifiera Alzheimer är hög, cirka 85% av Alzheimerfall har ökat P-tau i likvor.

Specificiteten för P-tau har visats vara högre än för T-tau. Flera studier har funnit normala nivåer av P-tau i likvor både vid andra demenssjukdomar (frontotemporal demens, Lewy body demens och vaskulär demens) och vid neurologiska (Parkinsons sjukdom) och psykiatriska (depression) sjukdomar.

Efter ett akut stroke ses en markant ökning av T-tau, och ökningen av T-tau korrelerar med storleken av infarkten. Däremot är nivån av P-tau helt oförändrad efter stroke. Detta talar för att nivån av P-tau (i motsats till T-tau) i likvor ej avspeglar neuronal skada, utan specifikt avspeglar fosforyleringsgraden av tau, vilket kan vara kopplat till bildningen av neurofibriller. Dessutom talar detta fynd för att bestämning av P-tau kan vara av värde för att skilja patienter med klassisk Alzheimer från de med sk blanddemens (Alzheimer/vaskulär demens). En ökning av både T-tau och P-tau skulle tala för Alzheimer medan en ökning av T-tau och normalt P-tau mera skulle tala för blanddemens.

3) beta -amyloid (Ab 42)

I ett flertal studier har man funnit att nivån av Ab 42 i likvor är sänkt vid Alzheimer till cirka 50% av nivån hos åldersmatchade friska personer. Sensitiviteten för sänkt Ab 42 i likvor för att identifiera Alzheimer ligger på cirka 85%.

Specifitet för Abeta 42 i likvor är ej optimal. Låga nivåer ses även vid Lewy body demens, en sjukdom där det liksom vid Alzheimer bildas senila plack. Emellertid kan låga nivåer även ses hos en del fall med andra demenssjukdomar som t ex frontotemporal demens. Orsaken till detta är oklar. Normala nivåer ses förutom vid åldrandet vid psykiatriska sjukdomar som depression och vid många neurologiska sjukdomar.

Länge tänkte man sig att minskningen av Abeta 42 i likvor vid Alzheimer avspeglade en deposition av Abeta -peptiden i senila plack, med konsekvensen att en mindre mängd peptid skulle kunna utsöndras till likvor. Emellertid har man funnit att mycket låga nivåer av Abeta 42 i likvor även är karakteristiskt för Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, där man ej finner senila plack. Anledningen till sänkningen av Abeta 42 i likvor vid Alzheimer är därför fortfarande oklar, men hypotesen idag är att lågt Abeta 42 avspeglar en störning i metabolismen av Abeta (minskad produktion) i degenererande nervceller.

Biokemiska markörer tidigt i sjukdomsförloppet

Flera studier har visat att man mycket tidigt i sjukdomsförloppet vid AD finner ökade nivåer av både T-tau och P-tau, liksom sänkta nivåer av Abeta 42. Detta har visats hos Alzheimerpatienter med höga poäng (över 23-25) vid MMSE. Kombinationen av höga T-tau och P-tau samt lågt Abeta 42 ses även hos patienter med mild cognitive impairment (MCI) som under de närmaste åren progredierar till Alzheimers sjukdom med kliniskt manifest demens. I en studie fann man även att högt T-tau endast fanns hos MCI-patienter som senare progredierade till Alzheimerdemens, men däremot ej hos de som ej progredierade.

Sammantaget verkar således dessa biokemiska likvormarkörer vara positiva mycket tidigt i sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom, sannolikt redan innan kliniskt manifest demens föreligger.

Biokemiska markörer i klinisk sjukvård

Precis som inom andra områden inom medicinen skall dock inte biokemiska markörer för Alzheimers sjukdom användas isolerat. En möjlig analogi är diagnostiken av hjärtinfarkt, där diagnosen ställs på basen av kombination av kliniska fynd, EKG-förändringar och biokemiska 100analyser (t ex CK-MB och troponin T). På motsvarande sätt bör resultaten av likvormarkörer för Alzheimers sjukdom kombineras med resultaten från den kliniska undersökningen samt övriga undersökningar (t ex CT/MRT).

Diagnostik och utredning av Alzheimers sjukdom

Maria Eriksson Jönhagen

Inledning

I takt med ökande andel äldre i befolkningen har fokus riktats alltmer mot de sjukdomar som främst drabbar äldre bland vilka demenssjukdomarna är vanliga. Korrekt diagnostik av

demenssjukdomar har också blivit allt viktigare då under senare år ökade behandlingsmöjligheter finns tillgängliga. Den i särklass vanligaste demenssjukdomen är Alzheimers sjukdom och diagnostik och utredning av denna kommer att beskrivas nedan.

Klinisk bild vid Alzheimers sjukdom:

Samtliga demenssjukdomar karaktäriseras av nedsättning av de kognitiva funktionerna med ett progredierande förlopp där patienten försämras över tid. Minnesstörning är ett vanligt och tidigt tecken vid demens. Förlopp och förändring av olika kognitiva funktioner varierar mellan de olika demenssjukdomarna. Beteendestörningar är vanliga. Patienterna uppvisar bristande koncentration och har svårigheter att hantera stress, blir alltmer passiva och tillbakadragna.

Sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom indelas i tre stadier: mild, måttlig och svår (1,2). I den milda, tidiga fasen är symtomen vaga, diffusa och smygande. Framför allt uppvisar patienten en minnesstörning, men koncentrationssvårigheter, lätt afasi liksom orienteringssvårigheter i nya miljöer kan förekomma. Depressiva symtom och apati/initiativlöshet är vanliga. Patienten har insikt i sina problem och kan med hjälp av olika strategier till viss del kompensera för sin kognitiva nedsättning. I det måttligt svåra stadiet blir minnesnedsättningen allt tydligare men även dysfasi, dyspraxi, dysgnosi och visuospatiala svårigheter framträder mer. Den allmänna funktionsnivån påverkas och patienten klarar ej sitt dagliga liv utan hjälp. Personligheten är tämligen väl bevarad, men sjukdomsinsikten är nedsatt. Så kallade BPSD-symtom (beteendestörningar och psykiska symtom vid demenssjukdom) såsom synhallucinationer, vanföreställningar, ångest och oro är vanliga. Extrapyramidala symtom som rigiditet och hypokinesi ses i den måttligt svåra och svåra sena fasen liksom myoklonus och epileptiska anfall. I det svåra sena sjukdomsstadiet tilltar försämringen av samtliga ovan beskrivna symtom. Institutionsvård är oftast nödvändigt. Minnet är endast fragmentariskt, den språkliga förmågan avtar och verbal kommunikation med patienten blir till slut omöjlig. Patienten blir inkontinent, den motoriska förmågan avtar och dyspraxin tilltar vilket i slutet gör patienten sängliggande. Dödsorsaken är ofta en komplikation till demenssjukdomen, vanligt är aspirationspneumoni orsakad av sväljningssvårigheter. Sjukdomen anses ha en duration på mellan 10-12 år.

Alzheimers sjukdom

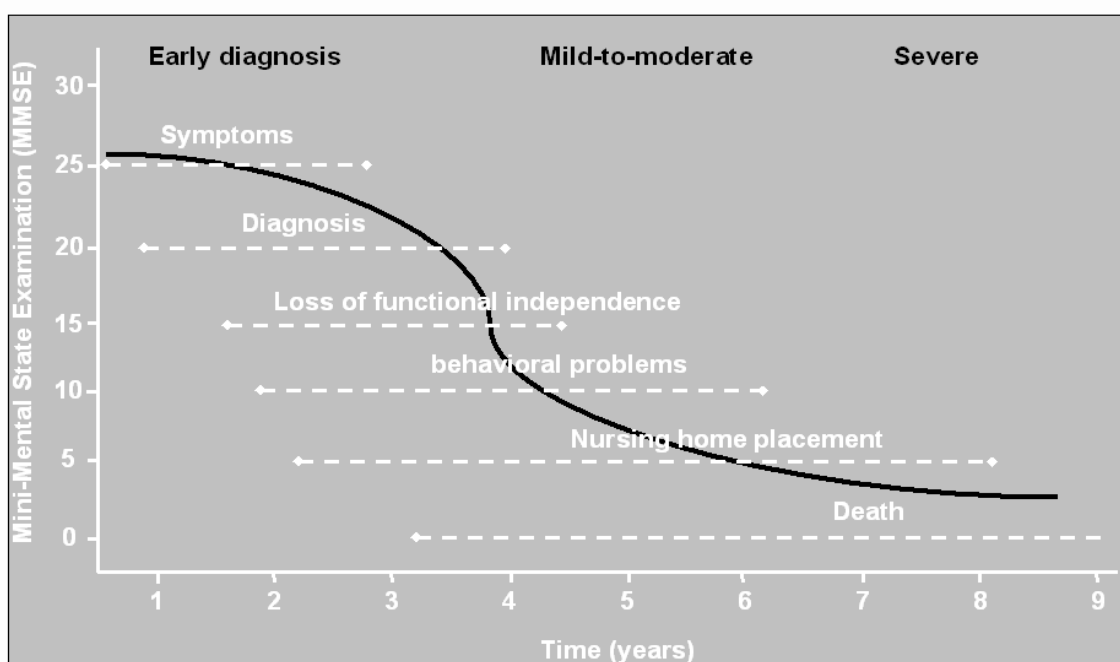


Fig. 1

Bilden (klicka på länken ovan) illustrerar väl sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom. Illustrationen är hämtad från Feldman H, Gracon S. Natural history of AD. In: Gaultier S (ed) Clinical Diagnosis and management of Alzheimer's disease, Martin Dunitz, London: pp 205-220, 1996 och publiceras med tillstånd från förlaget.

Klassifikation

Diagnostiken syftar till att verifiera att demenssjukdom föreligger och vilken typ av tillstånd det gäller samt utesluta differentialdiagnoser och kartlägga komplikationer. Diagnostiken bygger på att bedöma ett antal symtom hos patienten med hjälp av i första hand klinisk undersökning och sedan klassificera dessa enligt definitionerna nedan. Innan typ av demenssjukdom fastställs måste kriterierna för demens vara uppfyllda. De mest använda kriterierna är de enligt DSM-IV(3) och ICD-10 (4). I forskningssammanhang används oftast de så kallade NINCDS-ADRDA kriterierna (5) för att diagnostisera AD. Klassifikationen enligt ICD-10 togs i bruk i Sverige den 1 jan 1997 och är det klassifikationssystem som bör användas i klinisk rutin. För att åstadkomma ökad likhet avseende sjukdomsbegrepp och klassificering av demensdiagnoser har företrädare för sjukvården, primärvården och akademien enats om beskrivningar av ett antal vanliga demensdiagnoser (6). Jag har här nedan givit en förkortad version av ICD-10-kriterierna för demens och för Alzheimers sjukdom.

ICD-10-kriterierna för demens:

G1. Det finns belägg för var och en av följande punkter:

1. En minnesnedsättning som objektivt måste styrkas.
2. En reduktion av andra kognitiva förmågor, där sänkning från tidigare prestationsnivå måste påvisas.

G2. Ett konfusionstillstånd får ej föreligga.

G3. Nedsättning av emotionell kontroll eller motivation eller en förändring av socialt beteende som ger minst ett av följande symptom:

- Emotionell labilitet
- Irritabilitet
- Apati
- Förrått socialt beteende

G4. Minnesnedsättningen och/eller reduktion av andra kognitiva förmågor måste ha funnits i minst sex månader.

Demens vid Alzheimers sjukdom:

- A. De allmänna kriterierna för demens enligt ovan måste vara uppfyllda.
- B. Anamnes, fysisk undersökning eller särskilda undersökningar ger inga belägg för någon annan möjlig orsak till demenssyndromet (t ex cerebrovaskulär sjukdom, Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom, subduralhematom, normaltryckshydrocefalus) eller systemisk störning (t ex hypothyreos, brist på B12-vitamin eller folsyra, hypercalcemi) eller tillstånd förorsakade av droger.

Demens vid Alzheimers sjukdom med tidig debut (F00.0*G30.0)

1. Kriterierna för Alzheimers sjukdom enligt ovan måste vara uppfyllda och debutåldern måste vara lägre än 65 år.
2. Dessutom skall minst en av följande fordringar vara uppfylld:
 1. Belägg finns för en relativt snabb progression.
 2. Förutom minnesstörning måste afasi, agrafi, akalkuli eller apraxi föreligga.

Demens vid Alzheimers sjukdom med sen debut (F00.1*G30.1)

1. Kriterierna för Alzheimers sjukdom enligt ovan måste vara uppfyllda och debutåldern måste vara 65 år eller mer.
2. Dessutom skall minst en av följande fordringar vara uppfylld:

1. Belägg finns för en mycket långsam, smygande debut och progression.
2. Dominans av minnesstörning över intellektuell funktionsnedsättning.

Demens vid Alzheimers sjukdom, atypisk eller blandad typ (F00.2*G30.8)

Denna beteckning skall användas för demenssjukdom som har viktiga atypiska symtom och tecken eller som uppfyller kriterierna för både Alzheimers sjukdom med tidig debut och Alzheimers sjukdom med sen debut. En kombination av Alzheimers sjukdom och vaskulär demens är också inräknad här.

Diagnostik/utredning

Diagnostiken av demenssjukdomarna är en sammanvägning av information som hämtas från den kliniska undersökningen. En noggrann klinisk undersökning/utredning är således nödvändig. Demensutredning är viktig av flera skäl förutom att diagnos erhålles:

- För att utesluta övriga behandlingsbara sjukdomar som kan ge demensliknande symtom.
- Ge adekvat information till patient och anhöriga om diagnos, hereditet, symtom, förlopp och prognos. Detta leder ofta till en bättre förståelse från omgivningen.
- Ge möjlighet till medicinsk behandling av vissa av demenssjukdomarna.
- Ge en beskrivning av patientens aktuella funktionsnivå.
- Ge möjlighet till behandling av symtom och komplikationer till demenssjukdomen.
- Göra en bedömning av lämplig vårdnivå och etablera kontakt med berörda vårdgivare.

Demenssjukdomarna drabbar i första hand hjärnans funktioner men leder till att den kognitiva såväl som den funktionella, yrkesmässiga och sociala förmågan påverkas, varför också individens omgivning drabbas. Därför måste diagnostiken och utredningen ha en sådan bredd att dessa aspekter klarläggs och beaktas. Det finns i Sverige många lokala vårdprogram (7) samt nationell och internationell litteratur om *vad som bör ingå i en demensutredning (2,8)*:

1. *Anamnes.* Debut och förlopp av de kognitiva symtomen där särskilt minnesproblem (när och i vilken grad sviktar minnet?, i vilka situationer? används kompensatoriska strategier?), spatial förmåga och språklig nedsättning bör efterfrågas. Vidare bör förekomst av depressiva symtom, beteendestörningar och andra psykiatriska symtom belysas. Hereditet, yrkes- och expositionsförhållanden och övriga sjukdomar, där framför allt anamnes på skalltrauma och cerebrovaskulär sjukdom är av intresse, bör penetreras. I ett tidigt skede av en demenssjukdom kan patienten väl beskriva sina symtom. Även hos patienter med tydliga minnessvårigheter är det viktigt med anamnes från patienten själv för att få en uppfattning om de subjektiva besvären.
2. *Anhörig-/närståendeanamnes.* Det är värdefullt om en anhörig kan komplettera patientens uppgifter samt ge sin egen syn på symtomen, dess duration och progress. Det finns formulär för anhörigintervju vilket kan vara till stöd för heteroanamnesen. Av vikt är också att efterhöra de anhörigas inställning och förmåga att ta hand om patienten och hur den kognitiva nedsättningen påverkar patientens familj samt sociala nätverk.
3. *Status.* I detta ingår ett allmänt somatiskt status inklusive en noggrann neurologisk undersökning, samt ett psykiskt status och en kognitiv bedömning. I det psykiska statuset bör fokus ligga på förekomst av personlighetsförändring, depressiva symtom och beteendeförändringar. Ibland kan skattningsskalor vara

till hjälp (Cornell scale for depression in dementia (9) och för beteendestörningar Behave-AD (10)). I den kognitiva bedömningen bör tester av kognitiv funktion utföras. Vid Alzheimers sjukdom föreligger en signifikant nedsättning av minnesfunktioner (den tidigaste störningen ses i det så kallade episodminnet) och andra kognitiva funktioner (tidigt ses nedsättning i abstrakt tänkande och störd visuospatial förmåga). Det enklaste och vanligast förekommande testet är MMT (Minimal test, 11), vilket används över hela världen. Fördelen i klinisk praxis är att det går snabbt att utföra och ger ett grovt mått på kognitiv förmåga. Nackdelen är att det är relativt okänsligt vid mild och vid grav minnesnedsättning. Att observera är att det inte är ett diagnostiskt instrument. Ett annat användbart test i kliniken är det så kallade klocktestet som ger ett mått på patientens spatiala och exekutiva förmåga. I kombination med MMT har det visat sig ha en hög sensitivitet och specificitet för Alzheimers sjukdom (12). Vid mer komplicerade fall måste ett batteri av kognitiva tester utföras av neuropsykolog för att få heltäckande information om de kognitiva avvikelserna. De så kallade globala skattningsskalorna mäter de flesta symtomen vid demenssjukdom. En sådan skala som är lätt att använda är GDS-skalan (13).

4. *Bedömning av funktionsförmåga.* En noggrann anamnes och heteroanamnes ger ofta relativt god information om funktionsförmågan, ibland kan en ADL-bedömning behöva göras. En kliniskt användbar skala för att bedöma funktion är FAST-skalan (14). I de flesta fall med nedsatt funktionsförmåga bör kontakt med kommunen initieras.
5. *Laboratorieundersökningar:* Laboratorieanalyserna görs främst för att upptäcka differentialdiagnostiska tillstånd samt annan samtida sjukdom (blodstatus, el-status, ca, alb, blodsocker, analys av lever-, njur- och thyreoideafunktion samt analys av B12, folsyra, blodfetter). Det finns ännu inte laboratorieprover för att diagnostisera demenssjukdomar som har tillräcklig sensitivitet och specificitet, men intensiv forskning pågår och data talar för att vi inom en snar framtid kommer att ha mer specifika laboratorieprover till vår hjälp. Det gäller framför allt markörer i likvor. Flera studier har visat att proteinet tau är ökat och betaamyloid är sänkt i cerebrospinalvätskan vid Alzheimers sjukdom (15). Sensitiviteten är god men specificiteten något sämre framför allt mot andra demenssjukdomar (15) varför användning i klinisk rutin i primärvård ännu ej kan rekommenderas. I kombination med resultaten från andra undersökningar i utredningen är de dock av värde och likvorundersökningar avseende totalt tau och betaamyloid görs numera ofta vid specialiserade minnesutredningsenheter. Ytterligare en intressant markör är fosforylerat tau-protein i likvor som i studier visats ha en hög sensitivitet och specificitet vid Alzheimers sjukdom, varför klinisk rutin användning sannolikt snart blir aktuell (16). För övrigt bör lumbalpunktion utföras vid misstanke om infektiösa och inflammatoriska processer i hjärnan. Apolipoprotein E (Apo-E) genen är en genetisk markör av intresse vid Alzheimers sjukdom. Apo-E är en komponent i flera plasmaproteiner och finns i tre olika

isoformer, där $\epsilon 3$ är vanligast och förekommer hos majoriteten av befolkningen, $\epsilon 2$ hos 7-8% och $\epsilon 4$ hos 14-15%. En ökad förekomst av $\epsilon 4$ ses hos patienter med Alzheimers sjukdom och utgör en riskfaktor för att insjukna i Alzheimers sjukdom (17). Dock är det prediktiva värdet lågt, varför denna genetiska markör inte lämpar sig i klinisk rutin, men kan vara av värde i en utvidgad demensutredning.

6. *Röntgenundersökning av hjärnan:* Röntgenundersökningarna görs främst i differentialdiagnostiskt syfte och bör därför göras i all minnesutredning. Den främsta anledningen att utföra datortomografi (CT) är att få information om andra tillstånd som kan påverka den kognitiva funktionen såsom tumor cerebri, stroke, lågtryckshydrocefalus och tidigare traumatiska hjärnskador. I klinisk praxis i primärvård är CT av hjärnan tillfyllest. Forskning pågår för att kunna använda röntgenundersökningarna för att påvisa demenssjukdom. Med CT kan degenerativa hjärnskador detekteras men magnetrontgen (MR) ger en bättre uppfattning om atrofi och vitsubstansdegeneration än CT. Korrelationen mellan fynden på CT och den kognitiva nedgången vid Alzheimers sjukdom är låg. Med hjälp av CT och MR har studier påvisat atrofi i hippocampusområdena vid Alzheimers sjukdom (18,19). Dock är inte sensitiviteten och specificiteten tillräckligt hög för att kunna diagnostisera demenssjukdom. Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) är en radiologisk undersökning där det cerebrala blodflödet i ett givet ögonblick kan visualiseras. Vid Alzheimers sjukdom ses bilateral temporoparietal hypoperfusion (20). Positron emission tomography (PET) undersökning av hjärnan vid Alzheimers sjukdom har hög sensitivitet men lägre specificitet (21). MR och SPECT-undersökningar kan ses som komplement i en utvidgad demensutredning. PET-undersökning kan vara till hjälp i oklara fall.
7. *Fysiologiska undersökningar:* EEG-analys påvisar en kortikal påverkan vid Alzheimers sjukdom med en reduktion av alfa-aktiviteten och ett ökat inslag av långsam aktivitet (22). Med kvantitativ teknik har känsligheten ökat och den kognitiva funktionen kan följas. Differentialdiagnostiskt kan EEG utföras för att påvisa epileptisk aktivitet. EEG-analys, om lättillgänglig, kan vara av värde i klinisk rutin som komplement till övriga undersökningar.

Diagnostik på primärvårdsnivå och specialistnivå

Den ökande andelen äldre i befolkningen och därmed ökande andel patienter med demenssjukdom och framför allt Alzheimers sjukdom gör att utredningen av dessa inte är en specialistangelägenhet utan majoriteten av utredningarna bör bedrivas i primärvården. Då primärvården har ett stort åtagande att sköta all basal sjukvård måste utredningen i primärvård vara relativt begränsad för att fungera i klinisk rutin. *Den basala demensutredningen i primärvården som kan anses rimlig bör innehålla:*

- a. Anamnes och anhöriganamnes. Den kognitiva anamnesen från patient och anhörig är särskilt viktig. Fråga om minnesproblem, exekutiv förmåga, språklig förmåga. Diskutera även bilkörning.
- b. Läkemedelsbiverkningar liksom interaktioner viktiga att efterforska.
- c. Psykiskt och somatiskt status samt en bedömning av kognitiva funktioner. Enkel kognitiv testning med MMT och eventuellt ett klocktest bör utföras. Vidare bör en bedömning av eventuell förekomst av BPSD-symtom göras.
- d. ADL-funktioner bör bedömas.

- e. Laboratorieprover. Särskilt viktiga är analys av tyreoidaefunktion, B12 och folsyranivåer.
- f. EKG.
- g. Datortomografi av hjärnan.

Fokus på utredningen i öppenvården måste initialt ligga på den kognitiva bedömningen. Av stor vikt är anamnes och anhöriganamnes. Om subjektiva kognitiva svårigheter kan verifieras objektivt med avvikelse i MMT-testet och/eller att anhöriga uppfattar att kognitiva svårigheter föreligger, bör fortsatt utredning med lab, CT och en funktionsbedömning göras. Denna utredning är i flera fall tillfyllest för att kunna diagnostisera Alzheimers sjukdom. Det gäller framförallt patienter med tydliga symtom där sjukdomen pågått en längre tid. Vid behov bör specialist konsulteras för gemensam diskussion om diagnoser.

För vissa grupper av patienter med kognitiv nedsättning är dock en utvidgad demensutredning nödvändig:

1. Patienter med minnesstörning i tidigt skede, där få eller inga andra kognitiva symtom föreligger.
2. Patienter med oklar symptomatologi där komplicerade differentialdiagnostiska överväganden måste göras.
3. Patienter yngre än 65 år (efter lokala förutsättningar och resurser).
4. Patienter med svåra beteendestörningar och/eller komplicerad social situation och/eller komplicerad somatisk sjukdom där utredning ej är möjlig att genomföra i öppenvård.

Dessa patienter bör remitteras till specialist vid minnesutredningsenhet där en utvidgad demensutredning bör utföras. Vid denna specialistenhet kan fördjupade bedömningar göras utifrån längre observationstid och undersökningar beskrivna enligt punkt 1-8 ovan utförs i allmänhet. De flesta av dessa patienter utreds polikliniskt, men en mindre grupp är i behov av inläggande utredning. Förutsättningarna för utredning i primärvård och slutenvård varierar i landet. På många håll finns välfungerande demenssteam inom primärvården. En utvidgad demensutredning kan naturligtvis utföras av specialintresserade läkare i primärvården, medan den på andra håll utförs på specialiserade minnesmottagningar kopplade till slutenvården.

Sammanfattningsvis kommer sannolikt en stor del av demensutredningar, behandling och uppföljning av patienter med demenssjukdom att skötas inom primärvården, vilket idag redan sker på många håll. De äldre patienterna har ofta en tämligen tät kontakt med distriktsläkare och distriktsköterska och därmed finns möjlighet att tidigt upptäcka patienter med kognitiva störningar (23). Vården av patienter med demenssjukdom både på primärvårdsnivå och specialistnivå liksom resurserna varierar dock mycket i olika delar av landet. Ett gott samarbete och erfarenhetsutbyte mellan primärvård och specialistvård är en förutsättning för en god vård av patienter med demenssjukdom. Vissa grupper av patienter med minnesproblem (se ovan) utgör ett ansvarsområde för specialisterna, men en stor grupp patienter kan sannolikt skötas i primärvården, där stöd från specialist bör kunna erbjudas vid behov, inte bara i den initiala utredningsfasen utan också under hela sjukdomsförloppet.

Referenser

1. Gauthier S. Update on diagnostic methods, natural history and outcome variables in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9 Suppl 3:2-7.

2. Marcusson J, Passant U, Wahlund L-O, Wallin A. Minnesstörning och demens. Utredning och handläggning. Ljungskile. Det mångkulturella förlaget, 1997.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. APA, 1994, Washington DC.
4. World Health Organization. The ICD-10 International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth Revision (ICD-10), WHO, Geneva, 1992.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:930-44.
6. Berg L, Gustafson L, Hansson G, Kilander L, Klinge 'n S, Marcusson J et al. Harmonisering av demensdiagnoser - en nödvändig kvalitetssäkring. *Läkartidningen* 2001;34:3531-6.
7. Handlingsprogram för demensutredningar. HSN Stockholm, 1999.
8. Knopman DS, Dekosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin nm Small GW et al. Practice parameter.Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the America Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
9. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC. Cornell Scale for depression in dementia. *Biol Psych* 1988;23:271-84.
10. Auer SR, Monteiro IM, Reisberg B. The empirical behavioral pathology in Alzheimers disease (E-Behave-AD) Rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996;8:247-66.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
12. Brodaty H, Moore CM. The clock drawing test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psych* 1997;12:619-27.
13. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:661-3.
14. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:653-9.
15. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-AB42 as diagnostic markers for Alzheimer's disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001;58:373-9.
16. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, van Kerschaver E, van der Berre P, Sjögren M et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 2000;285:49-52.
17. Roses AD. Genetic testing for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1997;54:1226-9.
18. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992;340:1179-83.
19. Wahlund L-O. Magnetic resonance imaging and computed tomography in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996;Suppl 168:63-70.
20. Ryding E. SPECT measurements of brain function in dementia: a review. *Acta Neurol Scand* 1996;Suppl 168:50-3.
21. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N et al. FDG-PET imagig in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000;41:1920-8.

22. Rosen I. Electroencephalography as a diagnostic tool in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:110-6.
23. Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:223-9.

Behandling av kognitiva symtom – kolinesterashämmare

Jan Marcusson

Verkningsmekanism

Sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom drabbar de glutamaterga, kolinerga och monoaminerga bansystemen (1). Dagens läkemedel, som primärt är inriktade på att stimulera kognitiva funktioner inklusive minnet, påverkar i första hand det kolinerga systemet. Preparatens huvudsakliga verkningsmekanism är en hämning av det enzym, acetylkolinesteras, som bryter ned signalsubstansen acetylkolin, varigenom en ökad kolinerg aktivitet uppnås. Bidragande till en ökad kolinerg aktivitet kan också vara en viss hämning av butylkolinesteras som också finns i CNS. Ett preparat (galantamin) påverkar även den kolinerga nikotinreceptorn direkt. Den ökade kolinerga aktiviteten anses förklara en stabilisering eller förbättring av de kognitiva funktionerna. Sannolikt sker denna effekt delvis genom en påverkan på den glutamaterga synapsen som ju medierar en viktig del av kognitiva funktionerna, däribland minnet.

Även om sjukdomsprogressen vid Alzheimers sjukdom fortgår, motverkar den kolinerga stimuleringen de symtom som den kolinerga underfunktionen orsakar. Det innebär att en minskad nedbrytning av acetylkolin genom hämning av acetylkolinesteras kan beskrivas som en symtomatisk behandling.

Begreppet "effekt" bör särskilt beaktas i detta fall med en progressiv degenererande sjukdom. Man kan förvänta sig en viss "förbättring" av tillståndet, men även en oförändrad/stabiliserad funktionsnivå efter en periods behandling (ett år) kan vara en positiv och eftersträvarsvärd effekt.

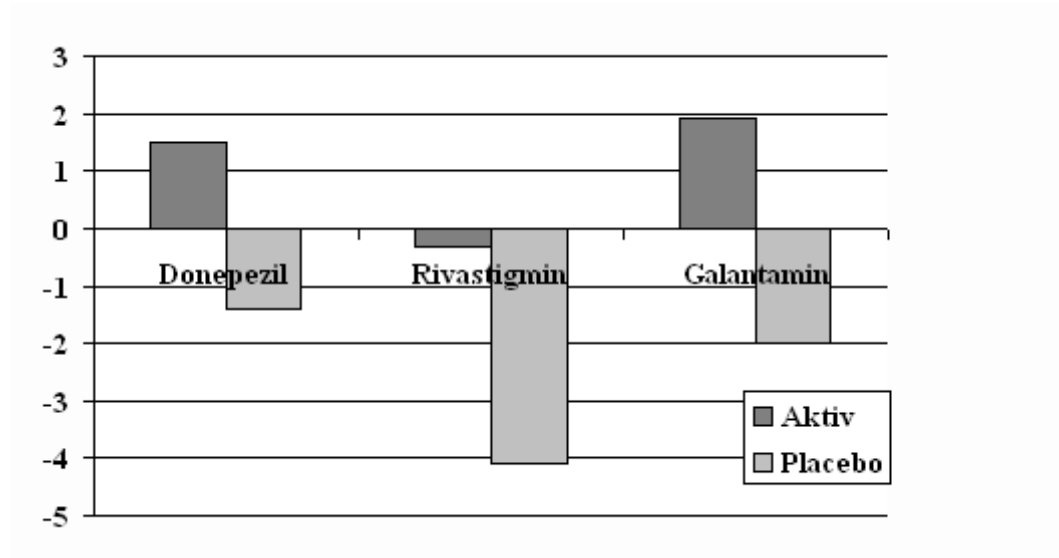
Klinisk effekt

Effekt på kognition

De läkemedelsprövningar som ligger till grund för registrering av acetylkolinesterashämmarna omfattar idag kring 3000 studerade patienter för respektive preparat. Idag 2002 finns dubbelblinda, placebokontrollerade läkemedelsprövningar på över 6000 patienter publicerade. Samtliga preparat har effekt på kognitiva funktioner. Den standardiserade mätning av kognitiva funktioner som oftast används i kliniska prövningar kallas för ADAS-Cog (Alzheimer's disease assessment scale – cognition). Det är ett 70-poängs skattningsinstrument (70= uttalade nedsättningar) som värderar bl.a. minne, språk, orientering och praxis. För samtliga tre preparat som är registrerade 2002 föreligger signifikanta skillnader mellan placebo och aktiv substans efter sex månader (donepezil 10 mg, rivastigmin 6-12 mg, galantamin 24 mg) (Figur). För donepezil har även 5 mg visat sig ha signifikant effekt på kognition i samtliga tre prövningar där ADAS-cog är använd (2-4). Låga doser (1-4 mg) av rivastigmin skiljer sig ej från placebo (5,6). Galantamin 16

mg skiljer sig från placebo i samma storleksordning som 24 mg (7-9). I en 12-månaders studie sågs signifikanta skillnader mot placebo jämfört med 10 mg donepezil både vad avser kognitiva funktioner (intellektuella subskalan på Goffries-Bråne-Steen-(GBS-)skalan samt på minimaltest (MMT) (11).

ADAS-Cog



Figur 1.

Principiell figur av effekten på kognition (mätt som ADAS-Cog, max 70 poäng) efter sex månaders behandling med en acetylkinesterashämmare: donepezil 10 mg ($p < 0.0001$ vs placebo), rivastigmine 6-12 mg ($p < 0.001$ vs placebo) samt galantamin 24 mg ($p < 0.001$ vs placebo) (samtliga analyser med "intention to treat"-analys som inkluderade samtliga patienter som hade ett mätvärde). Positiva värden indikerar förbättring och negativa försämring.

Från Marcusson, Blennow, Skoog, Wahlin; Demenssjukdomar (1).

Helhetsskattning

Flertalet läkemedelsprövningar har med 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 och patient. CIBIC+ skiljer sig signifikant för samtliga tre preparaten (donepezil 5 mg, 10 mg, rivastigmin 6-12 mg, galantamin 16, 24 mg).

Effekt på funktion

Värdering av vardagliga praktiska funktioner (ADL, activities of daily living) ingår oftast som sekundära effektvariabler i de kliniska prövningarna. Preparaten har också till viss del visat sig ha effekt på dessa parametrar, så till vida att personer som behandlats med acetylkinesterashämmare försämras i långsammare utsträckning än de som fått placebo (2-12). Värderingen av ADL är dock metodmässigt mindre konsistent med flera olika typer av använda instrument, varför analysen av resultaten blir mer vanskelig. I de kliniska prövningarna varierar de områden som preparaten påverkar i de dagliga livet. Exempel på signifikanta skillnader till förmån

för aktiv substans finns t. ex. för förmågan att kunna telefonera, komma ihåg och ta hand om sin egen person.

Andelen responders och klinisk relevans

En vanlig fråga från patienter hur stor andel som förbättras vid behandling med acetylkolinesterashämmare. I stort redovisar de tre idag tillgängliga preparaten samma resultat. Ungefär 25% av patienterna är förbättrade efter sex månader, 50% är oförändrade och 25% är försämrade. Beaktande den progressiva sjukdomsutvecklingen vid Alzheimers sjukdom, är en förbättring eller en stabilisering av det kliniska tillståndet att betrakta som klinisk effekt. Om man lägger samman gruppen stabiliserade och förbättrade patienter åstadkommer kolinesterashämmarna en 65-80%-ig responderandel, vilket kan betraktas som anmärkningsvärt bra. Men då placeborespondergruppen är kring 50%, blir den kliniska farmakologiska effekten mer svårvärderad och omdebatterad. I klinisk praxis kan dock sägas att om behandlingsinsatser inkluderande på farmakologiska och icke-farmakologiska åtgärder, är sannolikheten stor (>75 %) att patienten mår och fungerar bättre än motsvarande åtgärder inte sätts. För oss som behandlat, utvärderat och även avbrutit behandlingar för att stort antal patienter råder ingen tvekan om att acetylkolinesterashämmarna har en betydande klinisk effekt på flertalet patienter under ett antal år av sjukdomstiden. I de fall de hjälper föga, avslutas den farmakologiska behandlingen och insatserna fokuseras mer på stöd och palliativa omsorgsinsatser.

Vilka är de långsiktiga effekterna?

Acetylkolinesterashämning leder till en förskjutning av funktionsförsämring som är mycket varierande. Det finns fallbeskrivningar på enstaka patienter som "stannat" upp i mild-medelsvår demens med hjälp av kolinesterashämmare och där man vet att utsättning har försämrat patientens tillstånd. Men i läkemedelsprövningarna för de tre idag registrerade preparaten har bryter gruppen aktiv substans igenom utgångsvärdet någonstans mellan 6 och 12 månader (11). Rent funktionellt kan man säga att sjukdomsförloppet därmed förskjutits (10). Huruvida själva sjukdomsprocessen också ändrats är däremot inte klarlagt.

Vilka skall behandlas?

Preparaten har visat sig ha effekt på Alzheimers sjukdom. Många anser att det är bättre att behandla så tidigt i sjukdomsförloppet som möjligt. Förmodligen är det så, även om det inte är helt klart visat i kliniska prövningar. Samtliga publicerade studier är på demenspopulationer med milda till medelsvåra symtom (minimentaltest 12-24 poäng). Däremot är det visat att acetylkolinesterashämmare har klinisk effekt även i medelsvårt till svårt sjukdomsstadium där behandling kan vara skillnaden mellan att klara enkla aktiviteter som påklädning och toalettbesök (12). Det pågår flera kliniska prövningar för att bedöma om acetylkolinesterashämmarna har effekt på mycket tidiga stadier av demenssjukdom, d.v.s redan innan demenssymtomen till fullo hunnit utveckla sig.

När skall man avstå från behandling?

Målsättningen med behandlingen är förstås att patienten skall förbättra eller behålla sin funktionsnivå. Behandlingen bör fortsätta så länge patient eller närstående finner det motiverat att fortsätta och så länge förskrivande läkare i sin egen utvärdering finner att medicinen gör nytta. Så länge patient, närstående och läkare är överens om detta är det inga problem. Förr eller senare i sjukdomsförloppet försämras patienten trots läkemedelsbehandlingen. Frågan uppstår då om patienten skulle varit ytterligare försämrade utan läkemedelsbehandling. Eftersom acetylkolinesterashämmarna har effekt även sent i sjukdomsförloppet finns ingen annan utväg än att göra utsättningsförsök i tre till fyra veckor då läkaren i sin utvärdering kommit fram till att patienten försämrats så att läkemedelseffekten kan ifrågasättas. Om man efter dessa tre till fyra veckor inte noterat någon ytterligare försämring, bör utsättningen bestå. Det finns exempel på patienter som försämrats kognitivt och där utsättningsförsök prövats, men resulterat i

återinsättning p.g.a. ytterligare försämring av språklig förmåga och ytterligare försämring av ADL-funktioner.

Det är sällan lämpligt att direkt sätta ut acetylkolinesterashämmare i direkt anslutning till en ökad omsorgsnivå, t. ex. vid flytt till gruppboende. Om en påtaglig försämring ligger bakom den ökade omsorgen är det bättre att göra utsättningen antingen innan eller efter två till tre månader i den nya omsorgssituationen.

Hur skall behandlingen utvärderas?

I de allra flesta fall startas behandling med acetylkolinesterashämmare av en läkare med stor erfarenhet av demenssjukdomar och behandling av dessa. Som regel finns då rutiner för när och hur behandlingen skall utvärderas. Ett exempel på detta är förfarandet i Östergötland, där en sköterska efter cirka en månad efter behandlingsstart kontaktar patienten eller dennes närstående och efterhör hur behandlingen fortlöper samt registrerar eventuella biverkningar. Två-tre månader efter man uppnått önskad dos återkommer patienten till mottagningen och träffar sköterskan för en enkel behandlingsutvärdering med minimal-test (MMT) samt en enkel uppföljningsmall ([se mallen nedan](#)). I uppföljningsmallen penetreras kognitiva, ADL och psykiska funktioner likväl som omsorgsinsatser genom enkla frågor till närstående. Frågorna tar fem till tio minuter och är ett enkelt sätt att strukturerat gå igenom de domäner som är viktiga att beakta. Eftersom svaren hänvisar till föregående besök kan de lätt jämföras över tiden. I Östergötland återkommer patienten till sin utredande läkare cirka 12 månader efter insatt behandling. Man gör då denna strukturerade utvärdering och återför sedan som regel patienten till distriktsläkaren som får utvärderingsresultaten som underlag för kommande utvärderingar.

Referenser

1. Marcusson J, Blennow K, Skoog I och Wallin A, Demenssjukdomar, Liber, IN Press 2002-2003.
2. Rogers SL, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results from a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;7:293-303.
3. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT et al. A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136-145.
4. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H et al. The effects of Donepezil in Alzheimer's disease – Results from a Multinational Trial. *Dementia* 1999;10:237-44.
5. Corey-Bloom J, Anand R and Veach J for the 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J. Ger. Psychopharmacol.* 1998;1:55-65.
6. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-40.
7. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W and the galantamine USA-1 study group. Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8.
8. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269-76.

9. Wilcock GK, Lilienfield S, Gaens E and the Galantamine international-1 study group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:321-7.
10. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-8.
11. Winblad B, Engedahl K, Soinonen H, Verhey F, Waldemar G et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
12. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P et al. A 24-week, randomized, double blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.

[Uppföljningsmall för utvärdering av behandlingsinsatser vid demenssjukdom.](#)

Behandling av kognitiva symtom med kolinesterashämmare
Effektvärdering, behandlingstid och utsättning
Magnus Sjögren

Introduktion

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens. Sjukdomen medför en försämring av minne, språk, visuospatiella funktioner samt andra kognitiva (tankemässiga) funktioner. Idag finns funktionsförbättrande behandling i form av kolinesterashämmande läkemedel. Tre preparat finns registrerade (donepezil, rivastigmin och galantamin). I kliniska prövningar har behandling med dessa läkemedel visat sig kunna förbättra och/eller stabilisera minnet och andra kognitiva funktioner över tiden men effekten har i Cochraneanalyser generellt bedömts som måttlig (1). Detta kan möjligen förklaras av att betydande individuella variationer föreligger i behandlingseffekt. Idag saknas säkra markörer för positiv behandlingseffekt liksom rekommendationer för hur en effekt skall bedömas. Syftet med detta arbete har varit att ur den vetenskapliga litteraturen samt kliniska erfarenheter försöka dra slutsatser om hur effekten av kolinesterashämmande behandling vid Alzheimers sjukdom skall bedömas och utvärderas i det enskilda fallet.

Effektvärdering

Ursprungligen var tanken att behandling med kolinesterashämmare skulle leda till framför allt en minnesförbättring. Kliniska fynd och fallrapporter talar dock för att denna behandling också kan leda till en förbättring i andra kognitiva funktioner, vilket sannolikt som en sekundär effekt kan leda till en förbättrad ADL-förmåga och livskvalitet. I kliniska prövningar har man därför gått från att i tidiga studier använda enbart kognitionstestande instrument till att senare inkludera även andra instrument för att mäta förändringar i flera funktioner. En effektivvärdering på en enskild patient torde därför omfatta åtminstone tre områden: Mätning och/eller bedömning av behandlingens effekt på a) minnet och andra kognitiva funktioner b) autonomi och ADL-funktioner och c) förändring i livskvalitet.

Vilka mätinstrument bör användas vid utvärdering av effekt av kolinesterashämmande behandling? För testning av förändring i minnesfunktioner och andra kognitioner görs säkrast upprepade neuropsykologiska testningar där effekten i en eller flera kognitiva domäner kan utvärderas. I klinisk praxis är detta förfarande oftast ej görligt av tidsmässiga och resursmässiga skäl. För mer pragmatisk mätning av kognitionsnivå vid Alzheimers sjukdom har ett flertal instrument tagits fram. Även om många är validerade och reliabilitetsprövade saknas för de flesta av dem riktlinjer för hur patienter med AD förändras över tiden. I nästkommande stycke har några instrument valts ut dels på basen av att riktlinjer för longitudinell förändring vid AD tagits fram för dessa instrument och dels för att de använts i kliniska prövningar på patienter med AD. *Dessa instrument skall ses som basinstrument som rekommenderas vid utvärdering av behandlingseffekt, men andra instrument och intervjuformulär kan läggas till utvärderingen för att ge en mer fyllig bild.*

För psykometrisk testning av förändring i minne och andra kognitioner har i kliniska prövningar med kolinesterashämmare oftast Alzheimer Disease Assessment Scale for cognitive variables (ADAS-cog) (2) och minimental test (MMT) (3) använts. Andra instrument har också använts t ex Clinicians Interview Based Impression of Change-Plus (CIBIC+) (4) och Clinical Dementia Rating scale (CDR) (5). De två senare testerna återspeglar mer en global funktionsnivå medan framför allt ADAS-cog och i viss mån även MMT kan ge mer detaljerad information om enskilda kognitiva funktioner. Samtliga dessa instrument kan anses lämpade för utvärdering av behandlingseffekt gjord på en specialiserad demensenhet. För en icke-specialist/allmänläkarspecialist torde de, med undantag för MMT, vara alltför tidskrävande. Eftersom MMT är ett vida spritt instrument och kunskapen finns hos de flesta läkare om användande och tolkning, samt att kännedom finns om förväntad årlig försämring i MMT score i en Alzheimerpopulation (se nedan), är MMT idag ett lämpligt instrument för allmänläkaren att använda för att utvärdera effekten av insatt behandling. Medvetenhet om att faktorer som dagsform, vakenhetsgrad, samtidigt förekommande sjukdomar samt miljö och psykologiska faktorer kan influera resultatet vid en MMT-testning är av betydelse för utvärderingen. Att enbart utföra en testning med MMT ger en alltför begränsad information om den kognitiva funktionsnivån och testningen med MMT bör kompletteras med dels ett mer allmänt neuropsykiatrisk status, d v s enklare testning av olika kognitiva domäners funktionsnivå där psykiatriska funktioner också vägs in, eventuellt kompletterad med andra tester såsom klocktest. Vidare ger en intervju med patienten och anhöriga värdefull information om effekten av insatt behandling på de kognitiva funktionerna. Denna intervju kan med fördel göras med hjälp utav uppföljningsformulär (se exempel i Östergötlands vårdprogram för demenssjukdomar (www.lio.se)). I många fall, särskilt då testning av kognitiva funktioner inte är möjlig att genomföra på ett reliabelt sätt, ger anhörigintervjun och samtalet med patienten den enda eller mer adekvat information om vad behandlingen lett till för patienten.

Det bör nämnas att instrumenten som använts i kliniska prövningar kanske inte fullt ut återspeglat förändringar i samtliga relevanta kognitiva domäner där insatt behandling kunnat ha effekt. Undersökningar har till exempel visat att kolinesterashämmarna har effekt på uppmärksamhet och exekutiva funktioner (6). Om denna effekt är uttalad kan det leda till att andra kognitioner indirekt förbättras vilket påverkar både testresultatet för dessa kognitioner och den globala bedömningen. Sekundärt skulle denna effekt också kunna leda till funktionsförbättringar t ex en förbättrad

autonomi och ADL-förmåga liksom en ökad livskvalitet. Därför är det viktigt att vid effektutvärderingen inte bara ta hänsyn till resultatet på MMT utan väga in andra variabler.

För bedömning av den insatta kolinesterashämmande behandlingens effekt på autonomin och ADL-funktionerna har i kliniska prövningar särskilda instrument (t ex Disability Assessment for Dementia, DAD, och i ADL) tagits fram (7). Dessa instrument skulle kunna användas i vissa fall för att utvärdera effekten av insatt behandling men kräver särskild utbildning. På en specialistenhet kan detta låta sig göras och på allmänläkarstationer kan utvecklandet av "demensteam" ge förutsättningar för en dylik testning. En intervju med patienten och anhöriga kan i det enskilda fallet också ge värdefull information även om denna inte är kvantifierbar. Resultaten från kliniska prövningar har i vissa fall (8), dock inte alla (9), pekat på gynnsamma effekter på ADL-funktioner, och återigen torde en betydande interindividuell variation förekomma.

Vad gäller effekten av kolinesterashämmande behandling på livskvalitet kompliceras bedömningen av att standardiserade tester/instrument saknas. Bedömningen av förändring i livskvalitet kan generellt sägas vara i sin linda och rekommendationer för användning av något särskilt mätinstrument kan för närvarande inte ges. I kliniska prövningar har intervjuinstrument använts och resultaten varit motstridiga. Även när det gäller livskvalitet torde betydande interindividuell skillnader kunna förekomma. En intervju med patienten och anhöriga ger sannolikt adekvat information för att utvärdera effekten på livskvalitet i det enskilda fallet.

Idealiskt skulle en möjlighet att väga in förändring i en eller flera biologiska variabler finnas med vid utvärdering av behandlingseffekten. Ett sådant mått skulle t ex kunna vara koncentrationsnivån i blod av ett protein där förändringen över tid återspeglade en positiv eller negativ (bristande) behandlingseffekt. Idag finns ingen sådan blodkemisk markör. I vetenskapliga sammanhang har regionala förändringar i det cerebrala blodflödet mätt med CBF-SPECT eller PET (10), och koncentrationsförändring (normalisering) av neurokemiska proteiner i cerebrospinalvätskan (CSF) (11) föreslagits vara sådana markörer. Det är dock prematurt att utfärda rekommendationer för användandet av någon särskild markör i kliniken.

Behandlingstidens längd

Tiden en viktig faktor för utvärdering av behandlingseffekt. Idag saknas rekommendationer för hur länge man skall behandla en patient med kolinesterashämmande läkemedel. Effekt har setts på framför allt på de med mild till måttlig demens. Vissa fynd talar för att även de med grav demens kan ha nytta av denna behandling. Indirekt implicerar detta att behandlingen bör ges under flera års tid. Kolinesterashämmarna har också kallats bromsmediciner eftersom de tycks medföra att den kognitiva kapaciteten bibehålls under så lång tid som upptill ett år efter det att behandlingen initierats. Övertygande vetenskapliga belegg saknas dock för att behandlingen direkt skulle påverka progressionshastigheten varför termen "bromsmedicin" för närvarande måste hanteras med viss varsamhet. Enstaka studier talar för att tiden till institutionalisering skjuts upp med något till några år (12,13) och det finns också undersökningar som antyder en effekt på patofysiologiska mekanismer (14).

Under de första två till tre månaderna av ett behandlingsförsök, kanske längre, kan man räkna med förväntanseffekter (placeboeffekter) och det är sannolikt först efter sex månader som man med hjälp av känsliga psykometriska/kognitiva instrument på ett tillförlitligt sätt kan utvärdera effekten. I realiteten torde en mer säker bedömning först kunna göras efter 12 månaders behandling då ett minimum av influens från placeboeffekter, miljöfaktorer, psykologiska faktorer och samsjuklighet kan förväntas. Reliabelt jämförelsemått är förväntad genomsnittlig försämring i kognitionsnivån för en AD population. Publicerade data implicerar en försämring i ADAS-cog scoren med cirka 2-3 poäng per sex månader och 5-6 poäng per 12 månaders behandling med placebo (15). Motsvarande försämring i en obehandlad AD population är cirka 8-11 poäng på 12 månader

(16). Vad gäller MMT är försämring på sex månader cirka 1-2 poäng och på 12 månader 3-4 poäng för en obehandlad AD population (17). Följaktligen är en positiv behandlingseffekt den som överstiger dessa nivåer under respektive tidsperiod.

Intervjubaserade globala mätinstrument som CDR och CIBIC+ kan sannolikt också användas för att jämföra resultatet från skattning vid insättande av behandling och efter sex och 12 månaders behandling. Hos obehandlade patienter ökar CDR-scoren med cirka 1-1,5 poäng per sex månader och 2-2,5 poäng på 12 månader vilket kan användas som jämförelsemått på förväntad försämring (18).

När det gäller användandet av ADL-instrument och livskvalitetsbedömning saknas tillförlitliga jämförelsemått. Intervjun med patienten och anhöriga bör därför vara utgångsgivande. En sammanvägning av resultatet på MMT, den globala bedömningen av kognitionsnivån och ADL-funktion samt rapporter om förändring i livskvalitet och ADL funktion ger sannolikt den kliniskt mest tillförlitliga informationen för att kunna utvärdera behandlingseffekten.

Utsättning?

Eftersom AD är en progredierande neurodegenerativ sjukdom och bot idag saknas samt att den kolinesterashämmande behandlingen i en del fall inte har effekt, kommer man som behandlande läkare att ställas inför frågan om behandlingen skall avslutas eller ej. Sannolikt avtar effekten av kolinesterashämmande behandling med tiden. En utsättning kan därför vid någon tidpunkt sägas vara försvarbar. Samtidigt finns det en risk att utsättningen, om behandlingen fortfarande är effektiv, leder till en försämring av patientens kognitioner med ökad vårdtyngd som resultat. Effekten av utsättning av kolinesterashämmande behandling är idag bristfälligt studerad. Hittills har inga utsättningsstudier publicerats men fallrapporter förekommer liksom kliniska erfarenheter vilka antyder att man i en del fall kan se en tydlig försämring redan en kort tid (dagar-veckor) efter utsättandet. Upprepade mätningar (t ex testning med MMT alternativt översiktlig bedömning) underlättar bedömningen. I de fall då man misstänker att behandlingen är verkningslös görs förslagsvis en MMT strax före utsättning och en månader efter utsättning. Men andra faktorer bör också vägas in såsom rapporter om försämring i ADL-funktion och livskvalitet samt utvecklandet av beteendesymtom (oro, ångslighet, psykotiska symtom).

I det läge då man misstänker en negativ inverkan av en utsättning bör man också ta ställning till ett återinsättande. Även här kan flera mätvärden vid olika tidpunkter vara av värde vid evalueringen. Rebound-effekter finns beskrivna d v s att patienten försämras redan några timmar efter utsättningen. I dessa fall kan ett tidigt återinsättande vara av stort värde. Vid återinsättande är rapporter från anhöriga och vårdgivare viktiga. Funktionsnivå, livskvalitet, och associerade symtom bör vägas in.

En annan aspekt är byte från en typ av kolinesterashämmare till en annan så kallad "switch". När behandling med en typ av kolinesterashämmare bedöms som ineffektiv kan i vissa fall ett byte vara gynnsamt för patienten. Preliminära resultat från kliniska prövningar talar för att patienter svarar olika på dessa preparat (19).

Sammanfattning och allmänna rekommendationer rörande utvärdering av kolinesterashämmande behandling:

Effektvärdering vid kolinesterashämmande behandling vid AD bör göras dels med hjälp av kognitiva mätinstrument såsom MMT samt via intervju med patienten och anhöriga. Eftersom placeboeffekter förekommer görs en bedömning säkrast först efter 12 månaders behandling. Man kan förvänta sig en försämring på 12 månader i en obehandlad population AD patienter med cirka

3-4 poäng på MMT. En positiv behandlingseffekt är därför den som överstiger detta resultat på motsvarande tid. MMT bör dock inte användas som enda mått på behandlingseffekt utan en global bedömning bör också göras samt en värdering utav effekten på ADL-funktioner och livskvalitet. Detta görs enklast via statusundersökningar (t ex neuropsykiatriskt status) samt via samtal med patienten och anhöriga.

- MMT och andra kognitiva tester görs före insättande av kolinesterashämmande behandling.
- Bedömning av ADL-funktioner och generell livskvalitet görs också innan insättning av behandling.
- Efter 12 månader görs ny MMT, övriga tester samt en bedömning av ADL och livskvalitet.
- Om MMT vid 12 månaders ligger 3-4 poäng under utgångsvärdet tas ställning till utsättande.
- Vid utsättning är helhetsbilden av stor betydelse. Väg in patientens och anhörigas beskrivning av kognitioner, ADL-funktioner och livskvalitet, vid ställningstagandet till utsättning.
- Vid utsättning av kolinesterashämmande behandling, följ den kliniska utvecklingen hos patienten och vid snabb försämring, tag ställning till återinsättande.

Referenser

1. Bryant J, Clegg A, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5(1):1-137.
2. Mohs RC, Cohen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24(4):627-8.
3. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
4. Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS. The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44(12):2315-21.
5. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull* 1988;24(4):637-9.
6. Alhainen K, Helkala EL, Riekkinen P. Psychometric discrimination of tetrahydroaminoacridine responders in Alzheimer patients. *Dementia* 1993;4(1):54-8.
7. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(11):1129-34.
8. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54(12):2269-76.
9. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Bmj* 1999;318(7184):633-8.
10. Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D et al. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4(3):223-30.

11. Davidsson P, Blennow K, Andreasen N, Eriksson B, Minthon L, Hesse C. Differential increase in cerebrospinal fluid-acetylcholinesterase after treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001;300(3):157-60.
12. Knopman D, Schneider L, Davis K, Talwalker S, Smith F, Hoover T et al. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality, Tacrine Study Group. *Neurology* 1996;47(1):166-77.
13. Baladi JF, Bailey PA, Black S, Bouchard RW, Farcnik KD, Gauthier S et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease: Canadian interpretation of intermediate outcome measures and cost implications. *Clin Ther* 2000;22(12):1549-61.
14. Svensson AL, Nordberg A. Tacrine and donepezil attenuate the neurotoxic effect of A beta(25-35) in rat PC12 cells. *Neuroreport* 1998;9(7):1519-22.
15. Aerssens J, Raeymaekers P, Liliensfeld S, Geerts H, Konings F, Parys W. APOE genotype: no influence on galantamine treatment efficacy nor on rate of decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12(2):69-77.
16. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994;151(3):390-6.
17. Corey-Bloom J, Galasko D, Hofstetter CR, Jackson JE, Thal LJ. Clinical features distinguishing large cohorts with possible AD, probable AD, and mixed dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(1):31-7.
18. Berg L, Miller JP, Baty J, Rubin EH, Morris JC, Figiel G. Mild senile dementia of the Alzheimer type. 4. Evaluation of intervention. *Ann Neurol* 1992;31(3):242-9.
19. Ferris SH. Switching previous therapies for Alzheimer's disease to galantamine. *Clin Ther* 2001;23 Suppl A:A3-7.

Kolinesterashämmare, farmakokinetik, interaktioner och biverkningar

Johan Fastbom

Kolinesterashämmarnas farmakokinetik

Donepezil, rivastigmin och galantamin absorberas samtliga väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten är hög för donepezil (100%) och galantamin (88%) men låg för rivastigmin (35%) på grund av en omfattande första-passagemetabolism (1-4). Intag av föda påverkar inte biotillgängligheten för donepezil (1) och galantamin (2) men kan öka den för rivastigmin (3).

Såväl donepezil som galantamin (i dosintervallet 4-16 mg två gånger dagligen) uppvisar en linjär farmakokinetik (1,2,5), det vill säga den mängd som når blodcirkulationen i oförändrad form (AUC) ökar linjärt med given dos. Kinetiken är dock inte linjär för rivastigmin – vid en ökning av dosen ökar dess koncentration proportionellt mer – vilket beror på att första-passagemetabolismen är mättnadsbar (3).

Donepezil och galantamin metaboliseras i cytochrom P450 systemet, av isoenzym CYP2D6 och CYP3A4. Större delen av administrerat donepezil metaboliseras, till fyra huvudmetaboliter varav

två är aktiva. Knappt 20% utsöndras oförändrat via njurarna. Halveringstiden för donepezil i plasma är lång, cirka 70 timmar (1,4,5). Galantamin metaboliseras till cirka 75%. Ingen av metaboliterna uppvisar någon farmakologisk aktivitet av klinisk betydelse. 20-25% utsöndras oförändrat via njurarna. Dess halveringstid i plasma är cirka sju till åtta timmar (2).

Rivastigmin skiljer sig från donepezil och galantamin vad gäller metabolismen. (3,4) Det omvandlas till största delen genom hydrolys av kolinesteraser, och endast en obetydlig andel omvandlas i cytokrom P450. Denna form av metabolism är mycket snabb, varför halveringstiden i plasma för rivastigmin är endast cirka en timme. Den är emellertid längre för effekten, eftersom substansen binder sig mer långvarigt till målenzymet acetylkolinesteras i hjärnan. Rivastigmin metaboliseras så gott som fullständigt och huvudmetaboliten har låg aktivitet.

Genetisk polymorfism med avseende på CYP2D6 har visats påverka metabolismen av galantamin. Clearance befanns vara något lägre hos långsamma än hos snabba metaboliserare, men det bedöms inte vara av någon större klinisk betydelse.

De tre kolinesterashämmarnas farmakokinetiska egenskaper sammanfattas i Tabell I.

Farmakokinetiken hos äldre

Åldrandet leder till förändringar i farmakokinetiken för många läkemedel. En av de viktigaste förändringarna är den sjunkande njurfunktionen. Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) sjunker med ungefär 1 mL/min per år, redan från 30-40 års ålder (6,7). Vid åttio års ålder kan således njurarnas filtrationsförmåga ha sjunkit till nära hälften, även hos en "frisk" människa, något som leder till minskad renal clearance och därmed risk för ackumulering av läkemedel eller dess metaboliter. För läkemedel som utsöndras helt eller delvis i oförändrad form, eller omvandlas till aktiva metaboliter, medför detta en risk för förstärkt effekt och biverkningar.

Även levermetabolismen kan påverkas, på grund av reducerat leverblodflöde och minskad kapacitet i vissa isoenzymer i cytokrom P450. För fettlösliga läkemedel, som metaboliseras i levern, kan detta påverka farmakokinetiken på två olika sätt. Dels kan det leda till en högre biotillgänglighet för de läkemedel som genomgår en betydande första-passagemetabolism, dels kan det medföra förlångsammad eliminering med risk för ackumulering (6,8-10). I bägge fallen kan resultatet bli förstärkt effekt och biverkningar. Åldrandets effekter på leverfunktionen är dock föremål för stora interindividuelle variationer.

Stigande ålder leder också till att mängden kroppsvatten minskar vilket resulterar i att andelen kroppsfett ökar. För fettlösliga läkemedel kan detta medföra att distributionsvolymen ökar vilket i sin tur leder till förlängd halveringstid (6,8).

För donepezil har man i en studie observerat en förlängd halveringstiden hos äldre, sannolikt på grund av en ökad distributionsvolym (11). I övrigt har dess farmakokinetik inte specifikt studerats hos äldre. Clearance för donepezil påverkas inte av milt till måttligt nedsatt leverfunktion eller av nedsatt njurfunktion, dosjustering behöver därför inte göras i dessa fall.

Biotillgängligheten för rivastigmin har visats vara högre hos äldre. I en studie har man också sett en förlängd halveringstid (3). Såväl C_{max} som AUC har visats vara högre hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller måttligt nedsatt njurfunktion. Man rekommenderar därför noggrann dositering i sådana fall. I samma studie observerades dock, förvånande nog, inga förändringar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (3).

För galantamin har man observerat 30-40% högre toppkoncentrationer i plasma (C_{max}) hos patienter med Alzheimers sjukdom jämfört med friska unga individer. Clearance för galantamin tycks emellertid inte påverkas signifikant av åldern. Clearance påverkas inte heller signifikant av mild nedsättning av lever- eller njurfunktionen. En blygsam ökning av AUC och halveringstid för donepezil noterades vid medelsvår nedsättning av leverfunktionerna. Grav njurfunktionsnedsättning leder till minskad eliminering (2). På grundval av dessa data rekommenderar man att lägre doser och långsammare dositering tillämpas vid medelsvår leverfunktionsnedsättning. Vid grav nedsättning av lever- eller njurfunktionen, eller vid samtidig signifikant nedsättning av lever- och njurfunktionen, är galantamin kontraindicerat eftersom det saknas dokumentation vad avser farmakokinetiken vid dessa tillstånd.

Tabell I. Farmakokinetiska karakteristika för de olika kolinesterashämmarna

	donepezil	rivastigmin	galantamin
Absorption	God	God	God
Första-passage metabolism	Ringa	Omfattande	Ringa
Biotillgänglighet	Hög (nära 100%)	Låg (35%)	Hög (88%)
Effekt av föda på biotillgänglighet	Påverkar ej	Ökar	Påverkar ej
Farmakokinetik	Linjär	Ej linjär	Linjär
$t_{1/2}$	70 h	1 h	7-8 h
Metabolism	CYP2D6, CYP3A4	Hydrolys främst	CYP2D6, CYP3A4
Aktiv metabolit	Ja, två kända	Ja, men låg aktivitet	Ja, men anses ej vara av klinisk betydelse
Effekt av stigande ålder	Förlängd $t_{1/2}$ har rapporterats	Högre biotillgänglighet. Förlängd $t_{1/2}$ har rapporterats	Påverkar ej clearance
Effekt av nedsatt leverfunktion	Ingen påverkan på clearance vid mild till måttlig	Högre C_{max} och AUC	Ingen påverkan vid mild nedsättning. Blygsam ökning av AUC och $t_{1/2}$ vid medelsvår nedsättning

	nedsättning		
Effekt av nedsatt njurfunktion	Påverkar ej clearance	Högre C _{max} och AUC observerat vid måttlig nedsättning.	Ingen påverkan vid mild nedsättning. Minskad eliminering vid grav nedsättning

Interaktioner mellan kolinesterashämmare och andra läkemedel

Farmakokinetiska interaktioner

För donepezil och galantamin finns belägg för läkemedelsinteraktioner på metabolismnivå. Båda substanserna metaboliseras av såväl CYP2D6 som CYP3A4 och kan därför interagera med läkemedel som omvandlas av samma isoenzym. Studier ger belägg för att läkemedel som hämmar CYP2D6 eller CYP3A4 kan hämma metabolismen av donepezil och galantamin, vilket kan leda till ökad biotillgänglighet och eller ökad koncentration på grund av förlångsammad eliminering. Det finns däremot inga belägg för att donepezil och galantamin hämmar metabolismen av andra läkemedel, in vitro-studier har för båda substanserna visat en ringa förmåga att hämma de aktuella isoenzymerna (1,2).

Ketokonazol (CYP3A4) och kinidin (CYP2D6) har visats hämma metabolismen av donepezil in vitro (1). I en studie på friska försökspersoner ökade ketokonazol koncentrationen av donepezil. Biotillgängligheten för galantamin visades öka vid samtidig behandling med paroxetin (CYP2D6), ketokonazol och erytromycin (CYP3A4). Ketokonazol (CYP3A4) förlängde också galantamins halveringstid. Även om det inte finns dokumentation för det, bör man räkna med att alla potenta hämmare av dessa isoenzymer kan interagera med donepezil och galantamin, med ökad risk för kolinerga biverkningar. Det är också tänkbart att läkemedel med stark enzyminducerande effekt, till exempel rifampicin, karbamazepin och fenytoin, kan minska nivåerna av donepezil och galantamin.

För rivastigmin finns inga farmakokinetiska interaktioner beskrivna, vilket kan förklaras av att det till största delen omvandlas via kolinesterasmedierad hydrolys (se ovan) (4). I en studie av patienter som använde rivastigmin samtidigt med andra läkemedel, från 22 olika terapeutiska grupper, fann man inga tecken på ökad förekomst av biverkningar (12).

Farmakodynamiska interaktioner

Kolinesterashämmare kan verka synergistiskt med andra läkemedel med kolinerg effekt, bland annat succinylcholin. Enligt samma resonemang kan samtidig behandling med kolinesterashämmare och läkemedel med antikolinerg effekt – exempelvis högdosneuroleptika, tricykliska antidepressiva och medel mot inkontinens – leda till attenuerad effekt. Eftersom kolinesterashämmare genom sin kolinerga effekt kan hämma retledningssystemet i hjärtat, kan de också tänkas kunna verka synergistiskt med betablockerare.

Farmakokinetiska och farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner för de olika kolinesterashämmarna summeras i Tabell II.

Tabell II. Läkemedelsinteraktioner för de olika kolinesterashämmarna

	donepezil	rivastigmin	galantamin
Farmakokinetiska	Ketokonazol och kinidin har visats hämma metabolismen av donepezil. Även andra starka hämmare av CYP2D6, CYP3A4 hämmar sannolikt metabolismen. Enzyminducerande substanser kan tänkas öka den.	Inga kända	Paroxetin erytromycin och ketokonazol har visats hämma metabolismen av galantamin. Även andra starka hämmare av CYP2D6, CYP3A4 hämmar sannolikt metabolismen. Enzyminducerande substanser kan tänkas öka den.
Farmakodynamiska	Risk för synergi respektive minskad effekt, med kolinerga agonister och antagonister. Risk för synergistisk effekt med betablockerare på hjärtats retledningssystem.	Risk för synergi respektive minskad effekt, med kolinerga agonister och antagonister. Risk för synergistisk effekt med betablockerare på hjärtats retledningssystem.	Risk för synergi respektive minskad effekt, med kolinerga agonister och antagonister. Risk för synergistisk effekt med betablockerare på hjärtats retledningssystem.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av kolinesterashämmarna kan hänföras till perifera kolinerga effekter, med en rapporterad förekomst om 7-30% (2,4,13-16). De mest frekventa härrör från magtarmkanalen och yttrar sig som illamående, kräkningar, diarré, buksmärter och dyspepsi. Anorexi och viktminskning förekommer också. Man har för rivastigmin och galantamin observerat, att kvinnor oftare drabbas av dessa biverkningar.

Andra vanliga biverkningar är yrsel, huvudvärk, tremor, muskeltkramp, trötthet och insomni. Psykiska biverkningar såsom hallucinationer och agitation har rapporterats. Kolinerga biverkningar på hjärtat i form av bradykardi och synkope förekommer men klassificeras som sällsynta.

Sinoatrialt och atrioventrikulärt block har beskrivits för donepezil. Vidare har några fall av mag- och duodenalsår (donepezil) samt gastrointestinal blödning (donepezil, rivastigmin) dokumenterats. För donepezil har enstaka fall av leverpåverkan inkl. hepatit rapporterats.

Man bör emellertid vara försiktig med att på grundval av biverkningsdata för de olika kolinesterashämmarna dra slutsatser om skillnader mellan dem, så länge jämförande studier saknas.

Sammanfattning

Det finns väsentliga farmakokinetiska skillnader mellan de tre olika kolinesterashämmare som idag är registrerade i Sverige. Framför allt skiljer sig rivastigmin från de övriga två – donepezil och galantamin. En skillnad är att rivastigmin genomgår en betydande första-passagemetabolism. Förutom en låg biotillgänglighet som påverkas av födointag, medför detta att preparatet uppvisar en icke-linjär farmakokinetik, och att det med stigande ålder kan få en ökad biotillgänglighet. En annan viktig skillnad är att rivastigmin till största delen metaboliseras av acetylkolinesteras, medan de övriga två preparaten omvandlas i leverns cytochrom P450. Det innebär att rivastigmin, till skillnad från donepezil och galantamin, inte har förutsättningar att interagera med läkemedel på metabolismnivå.

Biverkningarna av kolinesterashämmarna beror till största delen på deras kolinerga egenskaper. De kolinerga effekterna yttrar sig främst som besvär från magtarmkanalen, men kan också påverka hjärtat, med i första hand risk för bradykardi. Bland andra biverkningar ses – förutom allmänna besvär såsom exempelvis trötthet och insomni – psykiska symtom, bland annat agitation och förvirring.

Referenser

1. Crismon ML. Pharmacokinetics and drug interactions of cholinesterase inhibitors administered in Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy* 1998;18(2 PT 2):47S-54S.
2. Tariot P. Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(12):2027-49.
3. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998;20(4):634-47.
4. Nordberg A, Svensson AL. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf* 1999;19(6):465-80.
5. Rogers SL, Cooper NM, Sukovaty R, Pederson JE, Lee JN et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following multiple oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(SUPPL. 1):7-12.
6. Tsujimoto G, Hashimoto K, Hoffman BB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of drug therapy in old age. Part 1. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27(1):13-26.
7. Fastbom J, Wills P, Cornelius C, Viitanen M, Winblad B. Levels of serum creatinine and estimated creatinine clearance over the age of 75: a study of an elderly Swedish population. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;23:179-88.
8. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(1):49-64.
9. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998;13(5):357-79.
10. Pollock BG, Mulsant BH. Antipsychotics in older patients. A safety perspective. *Drugs Aging* 1995;6(4):312-23.

11. Ohnishi A, Mihara M, Kamakura H, Tomono Y, Hasegawa J et al. Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 1993;33(11):1086-91.
12. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000;15:242-7.
13. Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2001;18(11):853-62.
14. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Leni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(3):195-203.
15. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57(3):489-95.
16. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Br Med J* 1999;318(7184):633-8.

Behandling av psykiska problem hos patienter med demenssjukdom

Sture Eriksson

Introduktion

Praktiskt taget alla läkare kommer i kontakt med patienter som drabbats av demenssjukdom. Med demenssjukdom menas en förvärvad, långvarig och omfattande försämring av psykiska och neurologiska funktioner. De flesta demenssjukdomar är progredierande och leder till svåra kognitiva och sociala handikapp och en för tidig död. Olika demenssjukdomar ger delvis olika sjukdomsbilder, men det finns en rad symtom och problem som är gemensamma för flertalet demenssjukdomar. Sjukdomsbilden består dels av symptom och beteenden som har ett direkt samband med hjärnskadans lokalisering – sk primära symtom eller bortfallssymtom – dels av sekundära symtom som kan sammanhålla med själva sjukdomsprocessen, patientens försök att kompensera sina svårigheter, läkemedelsbiverkan eller ogynnsam psykosocial situation. De primära symtomen avspeglar störningar i olika hjärnregioner: nedsättning eller bortfall av initiativförmåga och personlighetsförändringar (frontalt hjärnskadesymtom), av praktiskt förmåga och förmåga att tolka sinnesintryck (parietalt hjärnskadesyndrom) och av mental hastighet och motorik (subkortikalt hjärnskadesyndrom). Till de primära symtomen räknas också nedsättning eller bortfall av minnesförmågan och förmågan att tänka abstrakt. De sekundära symtomen vid demens uttrycker patientens upplevelse av och reaktioner på sin hjärnsjukdom. Dessa symtom har samband med funktionen i bättre bevarade hjärnområden och färgas dessutom av vilket hjärnskadesyndrom som föreligger. Ibland kan de sekundära symtomen vara svåra att skilja från vissa enskilda hjärnskadesymtom. Symtombilden vid demens färgas dessutom av den sjukas personlighet och tidigare erfarenheter.

Det finns orsaker till demens som är behandlingsbara, men Alzheimers sjukdom och andra primärdegenerativa demenser har inte hittills varit möjliga att förebygga eller behandla. De primära symtomen vid demens är svårtillgängliga för behandling, medan däremot sekundära symtom som depression, ångest och konfusion kan vara tillgängliga för farmakologisk eller annan behandling.

Epidemiologi

Förekomsten av demenssjukdomar ökar kraftigt med tilltagande ålder; mellan 60 och 65 års ålder är prevalensen 0,7% och mellan 65 och 70 år 1,4%. Därefter fördubblas den vart femte år och vid 85 års ålder är mer än 20% drabbade. Omkring 40% av våra äldsta medborgare i åldern 95-100 år lider av demens. Den individuella sjukdomsrisk (kumulerad livsincidens) är 20-30%. Cirka två tredjedelar av alla dementa är i behov av kontinuerlig tillsyn eller mera krävande vårdinsatser.

Diagnostik

Föreligger hållpunkter för stadigvarande försämring av känslomässiga, viljemässiga och kognitiva funktioner bör demenstillstånd misstänkas. Ett viktigt differentialdiagnostiskt tillstånd till demens är depression som inte sällan hos äldre ger kognitiv påverkan inklusive minnesstörningar. Konfusion är också ett viktigt differentialdiagnostiskt tillstånd. I flertalet fall är emellertid konfusionstillstånd kortvariga och karakteriseras av fluktuationer. Psykiska biverkningar av läkemedel kan också förväxlas med demens. Stadigvarande försämring av enskilda psykiska funktioner rubriceras inte som demens, men kan vara ett förstadium och bör därför utredas.

Om demens enligt diagnosystemet ICD-10 (Faktaruta 1) kan konstateras skall läkaren ta ställning till vilken demenssjukdom som föreligger, dvs genomföra en demensutredning. Motiven för detta sammanfattas i Faktaruta 2. Utredningen kan vara av olika omfattning, vilket framgår av de tre utrednings- eller ambitionsnivåerna som i förenklad form beskrivs nedan:

Utredningsnivå 1 innebär undersökning av huruvida demenssyndromet är sekundärt, dvs sammanhänger med specifik sjukdom såsom hjärntumör, subduralhematom, normaltryckshydrocefalus, infektion, hypotyreos eller vitamin B₁₂-brist (vaskulär genes till demens behandlas på utredningsnivå 2). Noggrann sjukhistoria, neurologiskt och psykiskt status, rutinblodprover och datortomografi är i de flesta fall tillräckliga metoder för att påvisa eller utesluta sekundär demenssjukdom. Datortomografi behöver inte alltid utföras. Detta gäller bl a när den kliniska bilden gör det osannolikt att demenssyndromet beror på en avgränsad hjärnsjukdom eller då diagnostik av en sådan inte bedöms ändra den fortsatta handläggningen.

Spinalvätskeundersökning, som inte omnämns i basutredningen på utredningsnivå 1, är i vissa fall nödvändig för att kunna ta ställning till om sjukdomsprocessen är inflammatorisk eller infektiöst betingad.

Utredningsnivå 2 innebär undersökning av huruvida demenssyndromet huvudsakligen beror på en primärdegenerativ eller vaskulär sjukdomsprocess. Förutom utredning under utredningsnivå 1 genomförs somatiskt kärldatastatus inklusive EKG och hjärt-lungröntgen, utökad neurologiskt och psykiskt status, med inriktning på kortikala och subkortikala bortfallssyndrom, samt datortomografi eller magnetkameraundersökning av hjärnan med inriktning på atrofifördelning och olika typer av vaskulära lesioner. Kan vaskulär genes till demenssyndromet konstateras har detta konsekvenser för behandlingen (acetylsalicylsyreprofylax, sanering av vaskulära riskfaktorer). Det finns en

överlappningszon mellan primärdegenerativa och vaskulära demenssjukdomar (demens av blandtyp).

Utredningsnivå 3 innebär undersökning av vilken primärdegenerativ eller vaskulär sjukdomstyp som föreligger. Alzheimers sjukdom, frontallobsdemens och Parkinsons sjukdom med demens är exempel på primärdegenerativa demenssjukdomar. Multiinfarktdemens och subkortikal vaskulär demens är exempel på vaskulära demenssjukdomar. Dessa kan oftast identifieras med de metoder som anges på utredningsnivå 2. Blodflödesmätning med inriktning på hjärnregional flödesreduktion (rCBF (regional cerebral blood flow), SPECT (single photon emission computerized tomography)), EEG, spinalvätskeundersökning (bl a bestämning av blod-hjärnbarriärfunktionen) och neuropsykologisk undersökning kan ytterligare bidra till den diagnostiska precisionen.

Utredning på nivå 1 bör i princip genomföras av primärvårdsläkare och på nivå 2 och 3 av specialister i geriatrik, äldrepsykiatri, psykiatri och neurologi. Eftersom demenssjukdomar är vanliga, samtidigt som sjukvårdens organisation ännu inte är anpassad efter behovet av demensutredning på specialistnivå (DAN), den principiella rekommendationen i praktiken inte efterföljas. Följande förhållanden bör emellertid redan idag föranleda remiss till specialist:

- 1) om patient är yngre än 75 år,
- 2) vid hastig demensutveckling,
- 3) demens med neurologiska symtom såsom gångrubbningar, extrapyramidala symtom eller pareser och
- 4) demens med svåra psykiska symtom så som depression, ångest, vanföreställningar och fysisk aggressivitet.

Olika psykiska symtom

Många olika psykiska symtom kan uppträda vid demenssjukdom. De kan vara plågsamma och påverka patientens kontak med omgivningen. En viktig förutsättning för behandling är en fungerande omvårdnad och god medicinsk-farmakologisk kompetens. Många psykiska problem vid demenssjukdom är också påverkbara och möjliga att förebygga genom en god vårdmiljö. Den farmakologiska behandlingen av dementa individer torde inte alltid vara optimal. Istället för att underlätta för den demenssjuke förvärras ibland de psykiska symtomen. En väsentlig åtgärd blir ibland att sätta ut läkemedel som kan tänkas orsaka de ogynnsamma symtomen. Om de psykiska symtomen beror på sjukdomen kan farmakologisk behandling övervägas. Följande symtom eller symtomkomplex är mycket viktiga att uppmärksamma: depression, ångest, psykos (vanföreställningar, hallucinationer), konfusion, sömnstörningar, oro, aggression och ropbeteende. De beskrivs nedan under respektive terapiavsnitt.

Faktaruta I. Demensdefinition enligt WHO, ICD-10

Demens är ett syndrom som beror på hjärnsjukdom, vanligen kronisk eller progressiv till sin natur. Demens innebär störning av flera högre kortikala funktioner som minne, tänkande, orientering, förståelse, räkneförmåga, inlärningskapacitet, språk och omdöme. Medvetandet är inte grumlat. Försämring av kognitiva funktioner åtföljs ofta, och är ibland föregången av försämring av emotionell kontroll, socialt beteende eller motivation. Demens medför avsevärd försämring av intellektuella funktioner och påverkar vanligen dagliga aktiviteter som tvättning, påklädning, ätande och toalettbesök. Symtomen skall ha funnits i minst sex månader för en säker klinisk demensdiagnos. Hur dessa svårigheter manifesterar sig beror i stor utsträckning på de sociala och kulturella omständigheterna under vilken patienten lever.

Faktaruta II. Varför skall demenstillstånd utredas?

- Det finns behandlingsbara orsaker till demens som t ex hydrocefalus och infektion.
- Andra sjukdomar kan förväxlas med demenssjukdom, t ex depression och konfusion.
- Vissa symtom och komplikationer vid demenssjukdom kan behandlas. Det gäller t ex depression, ångest, konfusion, misstänksamhet, hallucinationer och sömnstörning.
- Konfusion och ortostatisk hypotension kräver ofta sanering av läkemedel.
- Vårdplanering förutsätter god diagnostik.
- Man kan ge information och stöd i frågor som gäller sjukdomen, dess följder och behandlingsmöjligheter.
- Nya behandlingsmöjligheter vid demens kan bli tillgängliga i framtiden.
- Ökade kunskaper om demenssjukdomar.

Generella synpunkter på läkemedelsbehandling av dementa samt på psykiska läkemedelsbiverkningar hos äldre

Dementa patienter är i allmänhet gamla och har ofta flera sjukdomar. De får därför ofta flera läkemedel samtidigt, med risk för interaktioner, biverkningar och dålig medicineringsföljsamhet. Dosering av läkemedel till äldre är mer komplicerad än till yngre. Äldre är ofta känsligare för läkemedel pga åldersbetingade förändringar i farmakodynamik- och kinetik. Faktaruta 3 visar några principer för läkemedelsbehandling av patienter med demens.

Faktaruta III. Några principer för läkemedelsbehandling av patienter med demens

- En grundlig sjukhistoria och klinisk undersökning är grunden för all läkemedelsförskrivning.
- All medikamentell behandling skall ha en definierad och väl grundad indikation. Behandlingsindikation och terapimål samt tidpunkt för ny värdering av behandlingen skall journalföras.
- Förskrivande läkare har ansvar för att läkemedelsbehandlingen ses i sammanhang med övriga behandling och utvärderas.
- Innan ett nytt läkemedel sätts in, måste man noggrant överväga om de föreliggande symtomen kan vara biverkan av redan insatta läkemedel.
- Alla symtom behöver inte behandlas.
- Efter varje medicininsättning skall en värdering av effekter och biverkningar utföras när förväntad effekt bör ha uppnåtts. Blodtryckskontroll i liggande och stående (eller sittande) rekommenderas före och under medicineringsinställning.
- Läkemedelsbehandling får inte vara ersättning för bristande resurser i sjukvård och omsorg. Etiska överväganden vid läkemedelsbehandling av dementa är särskilt viktiga. Ibland måste läkemedel insättas utan att den demente kan ge sitt samtycke. Anhöriga/vårdare eller eventuellt god man skall då informeras. Tvångsmedicinering får endast förekomma inom ramen för den psykiatriska tvångslagstiftningen (LPT).
- Grundlig information till patient och eventuellt anhöriga/vårdpersonal kan förbättra medicineringsföljsamheten och förebygga behandlingsproblem.
- Dosering och indikation bör tydligt anges på patientens läkemedelskort. Doseringshjälpmedel behövs ofta för äldre.
- Det är viktigt att försöka begränsa antalet insatta läkemedel och dostillfällen per dygn.
- Den ökade känsligheten för läkemedel med centralnervös effekt, som kan förekomma hos dementa, innebär att start- och ibland underhållsdos bör vara låga. Dostitreringen kräver sedan ofta tätare observationer hos äldre än för yngre.
- Aktuell medicinering granskas för ställningstagande till utsättande och dosjustering. Detta bör ske planerat och med lämpliga intervall samt i samband med varje klinisk bedömning.

Bortfallsproblemet i läkemedelsstudier av demenssjukdomar

Hans Melander

Inledning

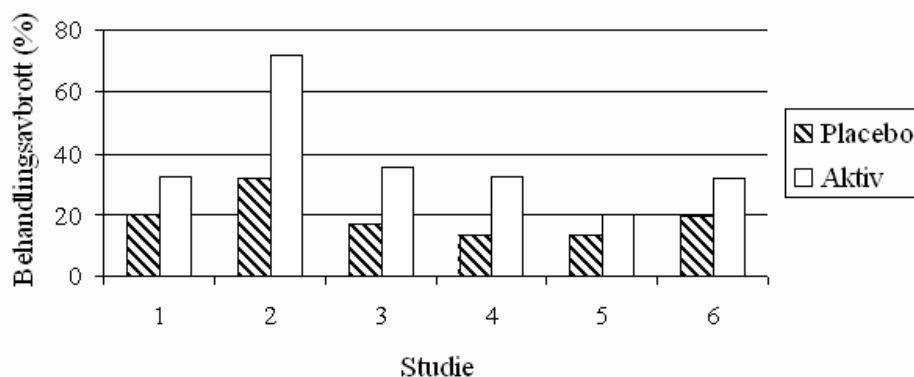
Om alla patienter i en klinisk studie inkluderas, behandlas och utvärderas enligt studieprotokollet skulle analys och många gånger även tolkningen av resultatet kunna ske utan problem. En sådan studie är dock i de flesta fall ett ouppnåeligt ideal. I normalstudien inkluderas patienter trots att

något inklusionskriterium saknas eller att något exklusionskriterium föreligger. På grund av randomiseringsfel hamnar patienter i fel behandlingsgrupp. Patienter tar inte ordinerat läkemedel eller tar i studien otillåtet läkemedel. Alla fullföljer av olika skäl inte studien/behandlingen (biverkningar, utebliven effekt, andra komplicerande sjukdomar etc). Patienter som fullföljer studien/behandlingen kanske uteblir från en del besök eller inte deltar i alla effektmätningar. Få om ens någon av dessa protokollsavvikelser kan betraktas om slumpmässiga, varför varje sätt att angripa dem riskerar att introducera systematiska fel. Komplicerande faktorer är totala omfattningen av protokollsavvikelser, skillnader mellan behandlingsgrupperna med avseende på omfattning och orsaks- och tidsmönster samt sjukdomens naturalförlopp (kroniska stabila tillstånd är mindre problematiska än progressiva sjukdomar eller sjukdomar med spontanläkning). När flera av dessa faktorer föreligger är det inte säkert att det gängse sättet att påvisa liknade resultat i alternativa analyser är tillräckligt.

Protokollsavvikelser i demensstudier

Den dominerande protokollsavvikelsen i demensstudier består av bortfall av olika slag. Patienter avbryter studien/behandlingen, patienter uteblir från vissa besök eller patienter deltar inte i alla effektmätningar vid vissa besök. Bortfallet är ofta stort, 30-40% är inte ovanligt, och kan vara dubbelt så stort i den aktivt behandlade gruppen i placebostudier (Figur 1). Orsaken till bortfallet skiljer sig mellan test- och placebogrupp. Behandlingsavbrott i testgruppen på grund av toleransproblem tenderar att uppstå tidigare än behandlingsavbrott på grund av bristande effekt i placebogruppen. Därigenom blir det också olika tidsmönster i behandlingsgrupperna. Dessa olikheter och demenssjukdomarnas progressiva karaktär gör hanteringen av bortfallet särskilt problematisk.

Figur 1. Andelen behandlingsavbrott (%) i sex registreringsgrundande studier av acetylcholin-esterashämmare av minst 24 veckors duration.



Alternativa populationer och analyser

Fully Evaluable patients (FE): Patienter som har inkluderats, behandlats och utvärderats enligt protokollet (benämns ibland Per protocol population). Smärre prespecificerade avvikelser från protokollet kan accepteras. En behandlingsgrupp med stort bortfall tenderar med denna analyspopulation att anrikas med mindre känsliga patienter (som tolererar behandlingen) och patienter med en väl fungerande hemmiljö (anhöriga eller andra vårdare som underlättar studieföljsamhet). Med bortfallsmönstret ovan (Figur 1) kan man således befara att analysen av evaluerbara patienter kommer att överskatta eventuella behandlingseffekter.

Intention To Treat-Observed Cases (ITT-OC): Patienter som tagit minst en dos av studie-läkemedel och har baslinjedata samt giltiga data under studiebehandling vid aktuell tidpunkt. Även här kan en

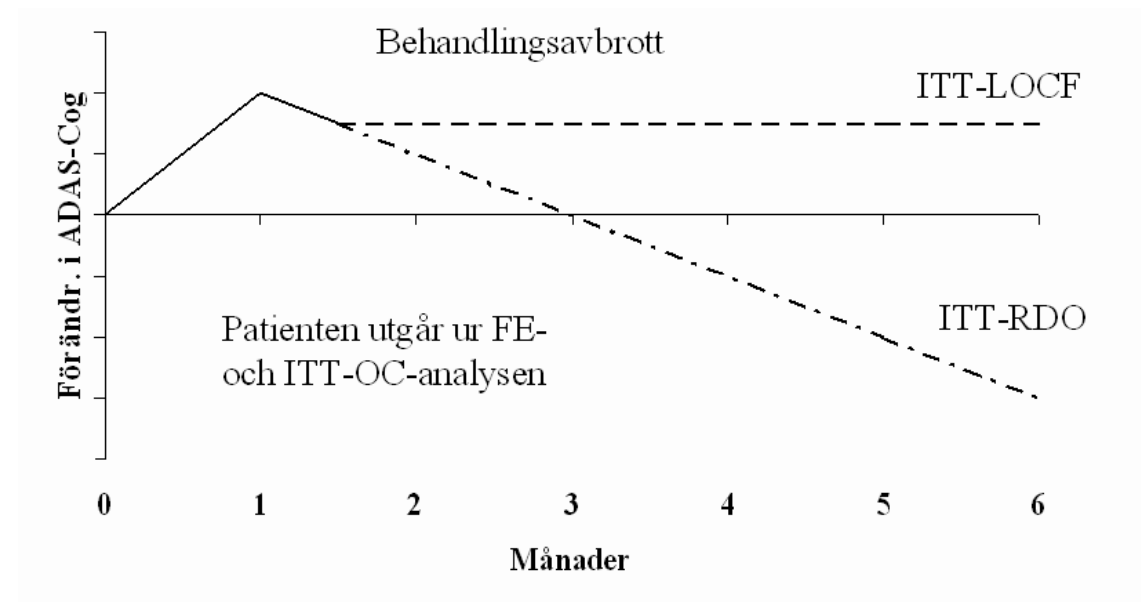
anrikning av patienter med potentiellt bättre prognos förväntas och således en överskattning av effekten förväntas.

Intention To Treat-Last Observation Carried Forward (ITT-LOCF): Som ITT-OC med tillägget att senast tillgängliga observation på studiebehandling används för de tidpunkter där sådana data saknas. Vid ett relativt tidigt avbrott på grund av intolerans kan således ett värde från en eventuellt initial symtomatisk förbättring komma att föras vidare till senare mättpunkter. Med demenssjukdomarnas progressiva förlopp och skillnader i bortfallets omfång och tids- och orsaksmönster kan LOCF-strategin ej förväntas vara konservativ, d.v.s missgynna aktiv behandling, snarare tvärtom.

Classical Intention To Treat (ITT): Som ITT-LOCF med den skillnaden att senast tillgängliga observation används oberoende av om det insamlats under pågående studiebehandling eller ej. Tillsammans med en aktiv Retrieved Drop-Out-policy (en patient som avbrutit studien/ behandlingen kallas till en sista mätning vid planerat studieslut för denna patient) tar denna analys (ITT-RDO) hand om problemet med demenssjukdomarnas progressiva förlopp. Detta förutsätter dock dels att RDO-policyn är lyckosam (om en RDO-observation saknas används LOCF-metoden ovan), dels att patienter som avbryter ej behandlas med andra effektiva preparat. Brister i var och en av dessa förutsättningar tenderar att gynna en behandlingsgrupp med större bortfall.

Sammanfattningsvis (Figur 2), alla ovan diskuterade alternativa sätt att hantera bortfallet i placebokontrollerade demensstudier tenderar att i olika grad gynna aktiv behandling. Endast med en konsekvent genomförd och lyckosam RDO-policy (vilket i praktiken är mycket svårt) kan systematiska fel på grund av det differentierade bortfallet undvikas.

Figur 2. Konsekvensen av ett tidigt behandlingsavbrott för analysen vid studiens slut

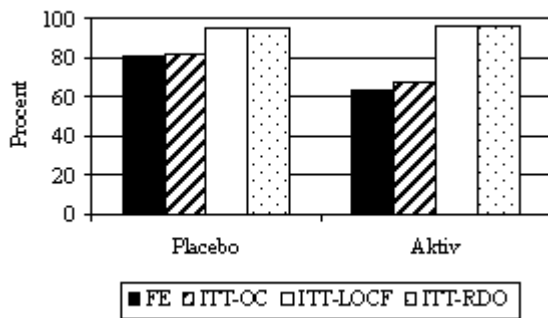


Konsekvenser av bortfall i demensstudier

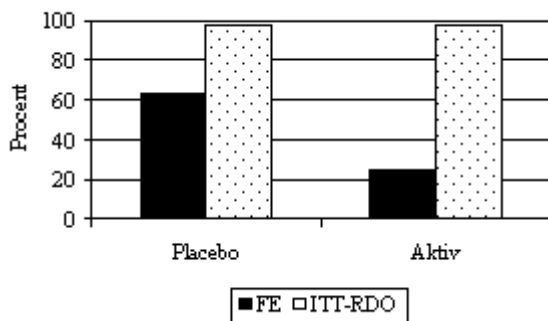
Det omfattande och differentierade bortfallet i demensstudier medför att de alternativa analyspopulationernas storlek varierar avsevärt, särskilt för den grupp som får testbehandling

Figur 3. Patientunderlag i olika analyser av registreringsgrundande studier av acetylkolinesterashämmare av minst 24 veckors duration. Andel i procent av randomiserade patienter.

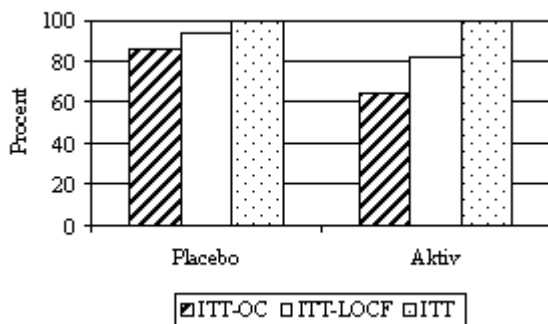
Aricept

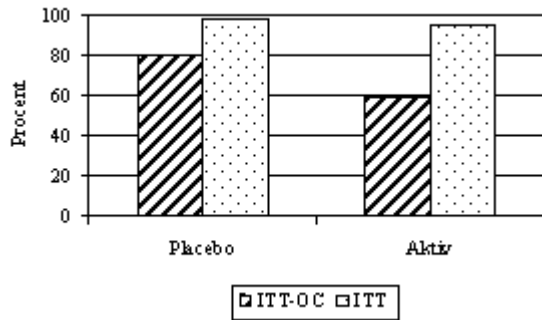


Cognex

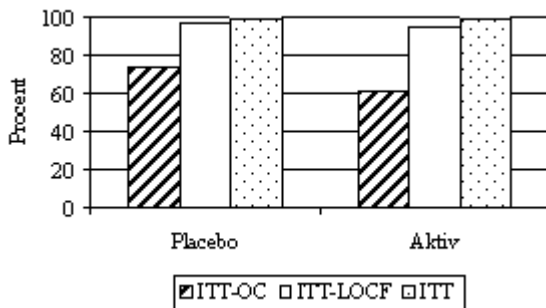
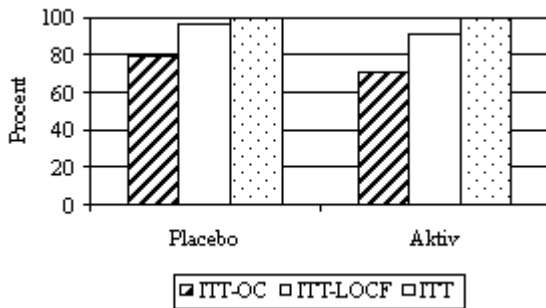


Exelon





Reminyl

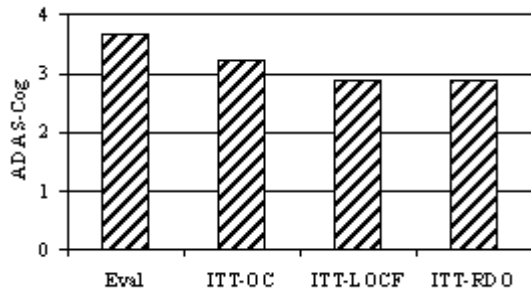


Medan ITT- och ITT-LOCF-populationerna överlag omfattar nära 100% av randomiserade patienter är vanligt att endast 60% eller strax däröver återstår i FE- och ITT-OC-populationerna. Ett extremfall är Cognexstudien där endast 24% av de patienter som randomiserats till aktiv behandling inkluderas i FE-analysen. Att en RDO-policy har använts anges explicit endast för Aricept och Cognex. För den senare anges att man erhållit data vid planerat studieslut från cirka två tredjedelar av bortfallet/behandlingsavbrotten, medan någon information om RDO-policyns framgång ej ges för Aricept. Det är oklart huruvida bortfallen/behandlingsavbrotten i Exelon- och Reminylstudierna har kallats för en final effektmätning vid planerat studieslut.

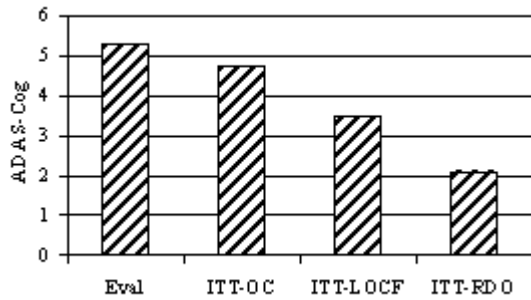
Resultatet av de alternativa analyserna framgår av Figur 4.

Figur 4. Förändring i ADAS-Cog mellan aktiv behandling och placebo. Resultat av alternativa analyser.

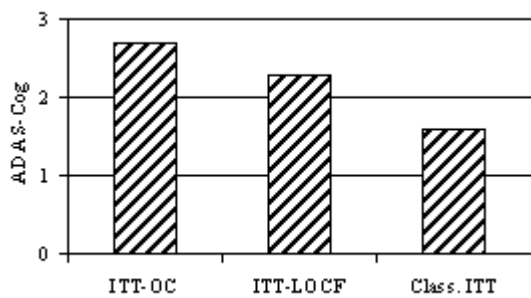
Aricept

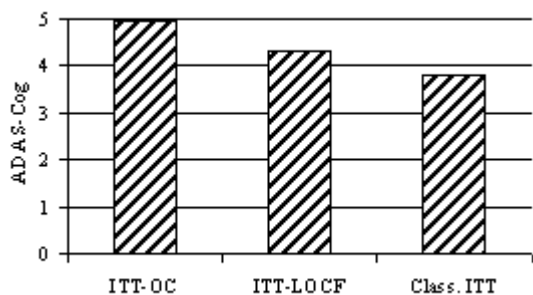


Cognex

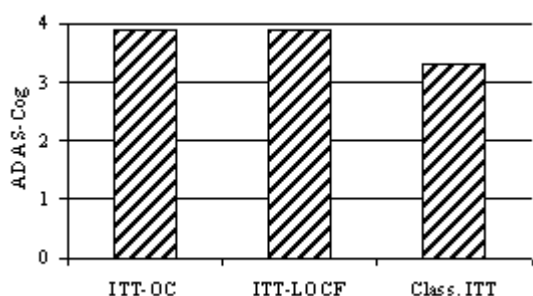
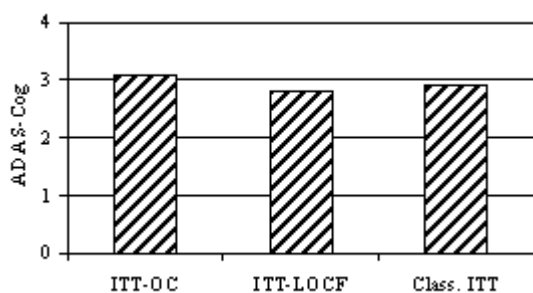


Exelon





Reminyl

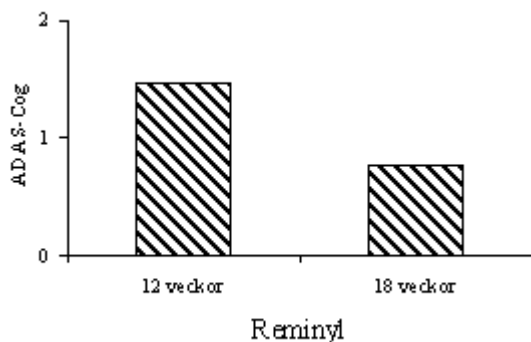
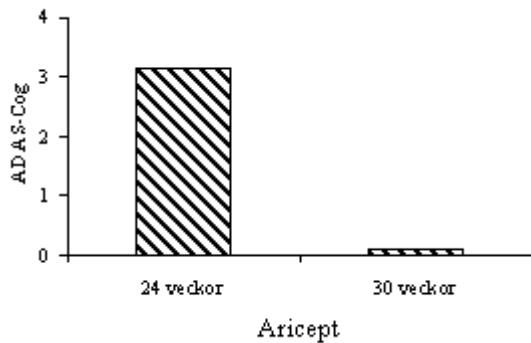


Det genomgående mönstret är att effektstorleken (här angiven som skillnad i förändring i ADAS-Cog mellan aktiv behandling och placebo) uppskattas som störst i FE- och ITT-OC-analyserna. Den minsta effektstorleken ses oftast i ITT/ITT-RDO-analyserna. Mönstret är tydligast för extremfallet Cognex där en skillnad på 5,3 poäng i FE-analysen sjunker ihop till 2,1 i ITT-RDO-analysen. Värt att notera är här att RDO-policyn ej lyckades fullt ut. Om man lyckats få en slutlig mätning även på den sista tredjedelen av bortfallet torde den uppskattade effektstorleken blivit än mindre. Den i stort sett identiska effektuppskattningen i ITT-LOCF- och ITT-RDO-analysen för Aricept kan tolkas som att något systematiskt fel ej har introducerats genom interaktionen mellan det differentiella bortfallet och sjukdomens progressiva förlopp. En minst lika rimlig tolkning är att RDO-policyn har misslyckats och de två analyserna grundar sig på i stort samma data. Utifrån den information som ges om bortfallet går det ej att avgöra vilken tolkning som är rimligast. För Exelon och Reminyl saknas i än högre grad tillräcklig information om bortfallet för att bedöma i vad mån ITT-skattningarna innehåller systematiska fel. Om en aktiv RDO-policy ej har tillämpats finns det skäl att tro att effekten har överskattats.

I syfte att påvisa en eventuell kvarstående effekt, vilket skulle indikera en effekt på progressionstakten, har man för Aricept och Reminyl prövat att ersätta testbehandlingen med sex

veckors enkelblind placebobehandling efter 24 respektive 12 veckors dubbelblind behandling. I Figur 5 illustreras resultatet som skillnad i förändring i kognitiv funktion mellan de initiala behandlingsgrupperna vid den dubbelblinda delens slut och sex veckor senare.

Figur 5. Skillnad i förändring från studiestart i ADAS-Cog mellan test- och placebogrupp efter 24/12 veckors dubbelblind behandling och efter ytterligare sex veckors enkelblind placebobehandling.



För Aricept ses ingen kvarstående effekt sex veckor efter utsatt behandling medan effekten tycks kvarstå åtminstone delvis för Reminyl. Skall detta tolkas som en indikation på att de två produkterna kan skilja sig åt beträffande effekt på den underliggande progressionen? Så behöver inte vara fallet. För Aricepts del kan resultatet ses som belegg för att effekten efter 24 veckor till någon betydande del ej kan förklaras av att patienter med god prognos kommit att dominera testgruppen på grund av de bortfallsmekanismer som diskuterats ovan. Detta kan däremot vara förklaringen till den kvarstående effekt som ses för Reminyl.

Slutsats

Bortfall utgör ett större problem när det gäller demensstudier än för studier inom många andra sjukdomar. Bortfallets omfattning, dess differentiella karaktär i test- och placebogrupp och demenssjukdomarnas progressiva förlopp gör att tolkning av de flesta studier kan ifrågasättas. I de registreringsgrundande studierna av minst 24 veckors duration är de observerade effekterna troligen överskattningar av den verkliga genomsnittliga effekten. Även om studierna ansetts räcka för att konfirmera en positiv effekt är det svårt att utifrån resultaten uttala sig om storleken på

effekten eller diskutera dess kliniska relevans. För att komma längre i detta avseende krävs en framgångsrikt genomförd RDO-policy och en utförlig redovisning bortfallet.

Hälsoekonomiska aspekter på behandling med kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom

Anders Wimo

Bakgrund

Demenssjukdomar i allmänhet och Alzheimers sjukdom i synnerhet är högaktuella när förutsättningarna för vård och omsorg av de äldre diskuteras. Alzheimers sjukdom är en progressiv, obotlig resurskrävande folksjukdom som medför ett stort lidande för patienterna och ofta också stora påfrestningar för de anhöriga. Detta i kombination med ansträngda resurser inom äldreomsorgen och sjukvården ställer de hälsoekonomiska grundfrågorna i fokus: hur identifierar vi kostnadseffektiv behandling? Ger hälsoekonomisk utvärdering underlag för prioriteringar? (1). Dessa frågor är också av stort intresse eftersom det nu finns läkemedel som är godkända för behandling av Alzheimers sjukdom (2). Det finns dock omfattande metodologiska problem som måste diskuteras (3).

Hälsoekonomiska studier

Hälsoekonomiska studier kan indelas i deskriptiva studier och evalueringsstudier. Till de deskriptiva studierna räknas så kallade "cost of illness" studier som beskriver hur stor den ekonomiska bördan är av en sjukdom eller grupp av sjukdomar. Sådana studier kan inte användas för prioriteringar men är viktiga då de till exempel beskriver hur kostnaderna fördelas mellan olika aktörer som är involverade i vården och behandlingen av personer med den aktuella sjukdomen.

En hälsoekonomisk evaluering syftar till att besvara frågan om en behandling är kostnadseffektiv eller ej. Detta innebär inte att välja den behandling som är billigast utan att finna den behandling som ger mest i förhållande till kostnaderna. För att kunna identifiera den mest kostnadseffektiva behandlingen måste en fullständig hälsoekonomisk utvärdering dels innehålla en jämförelse mellan olika alternativ (till exempel aktiv behandling och placebo eller två olika behandlingar) och dels innehålla en jämförelse mellan inte enbart kostnader utan även mellan effekter av behandlingen. Dessutom bör det finnas någon form av matematisk mått mellan kostnaderna och effekterna, till exempel en kvot $\Delta C/\Delta E$, där ΔC står för skillnaden i kostnad mellan behandlingsalternativen och ΔE för skillnaden i effekt. Det är också viktigt att definiera perspektivet för den hälsoekonomiska evalueringen. Ett samhällligt perspektiv, som inbegriper alla relevanta kostnader och effekter, d v s både direkta kostnader som för dementa kan hänföras till sjukvården och den kommunala sfären, samt indirekta kostnader (som inbegriper värdet av produktionsbortfall) och värdet av den informella vården (2,4) brukar rekommenderas (5,6).

Kostnader för demensvård i Sverige

Bruttokostnaderna (d v s kostnaderna för personer med demenssjukdom, inklusive kostnader för annan sjuklighet och de särskilda boendeformernas så kallade "hotellkostnader") för demenssjukdomarna i Sverige beräknades år 2000 till 38,4 miljarder kr (7) (baserat på en demenspopulation på cirka

133 000 personer), medan nettokostnaderna (d v s kostnaden som är relaterad till demenssjukdomarna) bedömdes vara cirka 26,3 miljarder (Tabell I).

Tabell I. Kostnader för demensvård år 2000 (7).

	Bruttokostnad (miljoner kr)	Nettokostnad (miljoner kr)
Kommun	31 236 (81%)	19 480 (74%)
Landsting	1 642 (4%)	1 274 (5%)
Produktionsbortfall	194 (<1%)	194 (<1%)
Informell vård	5 346 (14%)	5 346 (20%)
Totalt	38 418	26 294
Per dement person	289 000	198 000

Största delen ligger inom den kommunala sfären (cirka 31,2 miljarder, 81% av bruttokostnaderna), och där utgör kostnaderna för särskilt boende den största kostnadskomponenten, cirka 25,5 miljarder. Kostnaderna för landstingen beräknades till cirka 1,6 miljarder medan värdet av den informella vården bedömdes vara cirka 5,3 miljarder. Läkemedel till dementa bedömdes kosta cirka 400-500 miljoner. När den beräkningen gjordes var kostnaderna för kolinesterashämmarna inte inräknade. Dessa kan för år 2001 uppskattas till cirka 180 miljoner kr, vilket på årsbasis innebär att cirka 15 000 personer har behandling. Det finns inga beräkningar som specifikt analyserar kostnaderna för Alzheimers sjukdom. Eftersom Alzheimers sjukdom utgör cirka 60% av demenspopulationen skulle man kunna anta att även kostnadsandelen är likartad, d v s bruttokostnaderna är cirka 23 miljarder kr och nettokostnader cirka 16 miljarder för Alzheimers sjukdom. Nu är kostnaderna för exempelvis en person med vaskulär demens något högre än kostnaden för en person med Alzheimers sjukdom (opublicerade data från Kungsholmsprojektet) vilket medför att den skattade kostnaden ovan för Alzheimers sjukdom i viss mån är en överskattning.

En basal demensutredning inom primärvården (innehållande två läkarbesök, olika lab prover, CT hjärna) bedöms kosta cirka 4-5000 kr. Beroende på omfattningen varierar kostnaderna för utredning på specialistnivå, men den totala kostnaden bedöms (med en grov skattning) understiga 20 000 kr (görs utredningen polikliniskt blir kostnaden lägre).

Farmakoekonomiska studier av kolinesterashämmare

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 randomiserade studier. Den vanligaste ansatsen har varit att från lokala studier hämta uppgifter om kostnader i förhållande till ett kognitivt mått (oftast MMSE) och sedan med olika matematiska metoder länka sådana kostnadsdata till resultat från den kliniska prövningen (uttryckt som exempelvis MMSE). Även om det finns skäl att anta att de faktorer som bestämmer kostnaderna för demensvård är mycket komplexa, så finns det ändå ett tydligt samband mellan kognition och kostnader, som illustreras av data från Kungsholmsprojektet (Tabell II).

Tabell II. Annualiserade kostnader för en person med demenssjukdom, uttryckt i stadier av MMSE (Mini mental test).

Stadium	1 (MMSE 0-9)	2 (MMSE 10-14)	3 (MMSE 15-20)	4 (MMSE 21-26)
Årlig kostnad (SEK)	405,000	305,000	265,000	110,000

Detta samband finns även med andra mått, t ex Katz ' ADL-index (på ADL-förmåga) eller demensstadium.

Det sambandet har sedan legat till grund för extrapolering i ekonomiska modeller, som analyserar antingen enbart kostnader eller kostnadseffektivitet. En systematiserad sammanfattning av de tillgängliga publicerade studierna av kolinesterashämmarna finns i tabellerna III-V. Det har också gjorts en del sammanfattande bedömningar där man försökt bedöma kvaliteten i studierna (8,9,10,11).

Föreliggande presentation fokuseras på evalueringar där kostnader i någon form analyseras. Studier som enbart analyserar resursutnyttjande (t ex sjukhemsdagar) är inte inkluderade. Minimikravet är att en comparator finns. Resultaten presenteras på två sätt: Empiriskt baserade studier och modeller. Både de empiriska studierna och modellerna kan vara antingen kostnadsanalyser, där inget effektmått finns med, eller kostnadseffektivitetsstudier [t ex kostnads-minimeringsanalys (CMA), kostnads-effektivitetsanalys (CEA), kostnads-nyttoanalys (CUA) och kostnads-intäktsanalys (CBA)]. Kostnaderna är omräknade till US dollar (US\$) år 2000 genom att använda de olika ländernas konsumentprisindex samt s k PPPs (Purchase Power Parities) för valutaomräkningarna. När så har varit möjligt har en del omräkningar av originaldata gjorts för att förbättra jämförbarheten mellan olika studier.

1. Empiriska studier

Endast tre studier där empiriska kostnadsdata tycks föreligga och där en komparator finns, har identifierats och av dessa är endast två publicerade (12,13) den tredje finns som abstract (14) (Tabell III).

Tabell III. Ekonomisk utvärdering av läkemedel vid demenssjukdom: kostnadsanalys (US\$, år 2000).

Kostnad (per patient)

Läkemedel	Land/ Region	Behand- lings- längd (år)	Perspektiv/ kostnads- kategorier*	Behandlings grupp	Kontroll grupp	Skillnad**	p	Skillnad procent	Ref.	
Donepezil	USA	0.5		P	4,104	4,143	39	NS	1.0	12
Donepezil	USA	1.9		P	12.47 (per dag)	9.95 (per dag)	-2.52 (mean)	?	-20.2%	13
Donepezil	Europe	1		P	14,455	14,266	-189	NS	-1.3	14
ibid	ibid	ibid	P, CG, IC		21,957	22,988	1,031	NS	4.7	ibid

* P=patientkostnader, CG=caregiver (vårdarens) hälso/sjukvårdskostnader, IC=Kostnader för informell vård (informal care)

** ett negativt värde indikerar en kostnadsökning med läkemedlet

Samtliga dessa studier analyserar donepezil. Smalls studie (12) är en icke-randomiserad studie med matchade kontroller medan Fillits (13) kan karakteriseras som en retrospektiv icke-kontrollerad naturalistisk studie där patienterna var sin egen kontroll före och efter behandling. Wimo et al (14) är en prospektiv randomiserad studie med ett likaledes prospektivt hälsoekonomiskt protokoll, men eftersom den ännu inte är publicerad i en peer-review granskad tidskrift är den svår att bedöma.

Det finns inga prospektiva studier med empiriska data som har en kostnadseffektivitetsdesign. Donepezilstudien av Wimo et al (14) hade en s k CCA-design (cost-consequence analysis), där förvisso kostnader och effekter analyserades men det fanns inget i förväg definierad kostnads-effektivitetsmått.

2. Modeller

Det finns ganska många publicerade studier där man på olika sätt använt modeller för att simulera långtidseffekter. En del modeller analyserar enbart kostnader (Tabell IV) medan andra studerar kostnadseffektivitet d v s både kostnader och effekter analyseras (Tabell V).

Tabell IV. Ekonomisk utvärdering av kolinesterashämmare vid demenssjukdom: Kostnadsmodeller.

Tabell IV. Ekonomisk utvärdering av kolinesterashämmare vid demenssjukdom: Kostnadsmodeller.

Läkemedel	Land (för kostnader)	Modell längd	Modell- teknik	Kostnad (per patient)			Årlig		Kommentar	Ref	
				Behandling	Komparator	Skillnad	Skillnad US\$ 2000	Årlig effekt (US\$ 2000)			Effekt (%)
Tacrine	USA	4,4	progression	47,300	57,169	9,869	11,764	2,674	17,3		20
ibid	ibid	ibid		39,340	57,169	17,829	21,252	4,830	31,2		20
Tacrine	USA	5,3	progression	114,548	123,798	9,250	10,743	2,027	7,5	21	21
Tacrine	Sweden	9	progression	169,695	171,900	2,204	2,411	268	1,3		22
Rivastigmine	UK	2	survival	?	?	1,227	2,030*			Mild	17
ibid	ibid	1		?	?	85	141*	141		ibid	ibid
ibid	ibid	0,5		?	?	10	17*			ibid	ibid
ibid	ibid	2		?	?	777	1,286*			Måttlig	ibid
ibid	ibid	1		?	?	356	589*	589		ibid	ibid
ibid	ibid	0,5		?	?	10	17*			ibid	ibid
Rivastigmine	USA	2	survival	?	?	3,578	3,840				23
ibid	USA	1		?	?	907	973	907			ibid

ibid	USA	0,5	?	?	134	144	ibid
------	-----	-----	---	---	-----	-----	------

*kostnaden för rivastigmine en inräknad.

Tabell V. Ekonomisk utvärdering av kolinesterashämmare vid demenssjukdom: Kostnadseffektivitetsmodeller

Läkemedel	Land	Modell- längd (år)	Modell teknik	Effekt- mått	Kostnad*	Kostnad*	Kostnads diff.	Kostnad	Kostnad diff. (%)	Kostnads effektivitet**	Kommentar	Ref
					(US\$ 2000) Beh.	(US\$ 2000) Komparator		årlig diff.				
				Demen								
Donepezil	UK	5	Markov	s-grad	75,492	73,145	-2,348	-329	-3,1%	9,432	mild; 10mg	24
ibid	ibid	ibid	ibid		77,181	75,534	-1,647	156	-2,1%	5,901	måttlig; 10mg	ibid
Donepezil	Canada	5	Markov	Demens- grad	71,210	71,993	782	156	1,1%	<0	5 mg	25
Donepezil	Sweden	5	Markov	Demens- grad	75,264	75,650	386	77	0,5%	<0	10 mg	26
ibid	ibid	ibid	ibid	ibid			6,944	1,389		<0	10mg mortalitets- justerad	ibid
Donepezil	USA	0.5	Markov	QALYs	23,941	23,366	-575		-2,4%	171,700	mild demens vid start	18
ibid	ibid	1	ibid	ibid	53,913	53,388	-525	-525	-1,0%	34,340	ibid	ibid
ibid	ibid	1.5	ibid	ibid	77,788	77,509	-279		-0,4%	9,980	ibid	ibid
ibid	ibid	2	ibid	ibid	101,742	101,821	79		0,1%	<0	ibid	ibid

0.0337*** om 20,000

Rivastigmin	Canada	0.5	Survival	QALYs	-	-	-598		NA	QALYs	Can\$/QALY	27
ibid	ibid	1		ibid	ibid	ibid	-613	-613	ibid	0.0346 *** QALYs	ibid	ibid
ibid	ibid	2		ibid	ibid	ibid	383		ibid	<0		ibid

Markov/

cox

Galantamin	Canada	10	regression	QALYs	62,625	63,305	680****	68	1,1%	<0	mild-måttlig	28
	ibid	ibid	ibid	ibid	70,926	74,135	3,209	321	4,3%	<0	måttlig	ibid

* Per patient

** Ett positivt värde visar en kostnad per vunnet QALY eller per undviken försämring i demensgrad; <0 visar en kostnadsbesparing och en positiv effekt.

*** Tröskel-analys: Hur många QALYs som måste erhållas för att uppnå kostnadseffektivitet.

**** I originalartikeln finns en felaktig kostnadsuppgift, men det går ej att avgöra om felet ligger på totalsummorna eller differensen.

Förenklat uttryckt bygger en modell oftast på empiriska efficacy data från en kort period. Det finns inga "within-trial" kostnadsdata, utan kostnadsuppgifterna hämtas externt, oftast som demensstadiumspecifika kostnader (ofta baserade på MMSE (15) - se t ex Tabell II) från populationsstudier eller mindre lokala studier. Om interventionseffekterna då också finns uttryckt i t ex MMSE kan dessa länkas till kostnadsdata och byggas in i en progressionsmodell som då extrapolerar interventionseffekten från den kliniska prövningen. Modellerna bygger ofta på s k Markovmodeller (16) eller överlevnadsanalys (17) (i sin vida statistiska bemärkelse), men även enkla regressionsmodeller och komplicerade progressionsmodeller har använts. I modellerna finns oftast flera alternativ analyserade, beroende på när behandlingen startas (mild demens eller måttlig demens) och hur länge den pågår (samtliga dessa alternativ för de olika studierna finns inte redovisade i tabellerna här). Ytterligare variation sker i sensitivitetsanalyserna, där osäkra faktorer varierar.

En modell bygger således på många olika steg och antaganden som måste diskuteras och ofta ifrågasätts. I studien av Neumann et al (18) stiger t ex kostnaden per vunnet QALY (Quality Adjusted Life Year) (19) från cirka 10 000 US\$ till 80 000 US\$ om behandlingsstart flyttas från mild till måttlig demens. Skälet till att modeller ändå används är att långtidsdata oftast saknas.

Tre av kostnadsmodellstudierna (Tabell IV) analyserar takrin (20,21,22), den första kolinesterashämmaren som godkändes för behandling av Alzheimers sjukdom, men som inte finns på marknaden längre. Även om samtliga dessa tre studier påvisar kostnadsbesparingar, är spridningen stor, både i absoluta (US\$) och relativa (%) termer. I rivastigminstudien (23) ingår inte läkemedelskostnaderna. Om behandling inleds tidigt och pågår länge blir besparingen större i ett longitudinellt modellperspektiv. Kostnadseffektivitetsmodellerna (Tabell V) ger likartade resultat, d v s kostnadseffektivitet uppstår vid längre tids behandling och tidig behandlingsstart. I donepezilstudierna (24,25,26) har markovmodeller använts medan rivastigminstudien (27) bygger på en överlevnads(survival)-modell. I rivastigminstudien har man beräknat hur många QALYs som behövs för att uppnå kostnadseffektivitet. I galantaminstudien (28) analyseras effekten av att undvika s k "full-time care" på olika målgrupper av dementa och QALY-underlagen bygger på Neumanns beräkningar (18).

Diskussion

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 inga publicerade hälsoekonomiska studier på gravt dementa och MCI (även om sådana finns "i pipeline"). Det saknas också empiriska långtidsstudier. Ett av skälen till detta är att det är svårt att göra randomiserade studier på dementa som räcker över flera år. Naturlig död gör bortfallet stort, det är svårt att upprätthålla studieteam och studiegrupper, inte minst eftersom de anhörigas insatser är väsentliga. Det är också svårt att förhindra att kontrollgruppen får tillgång till aktiv substans, både av praktiska och etiska skäl. Ett alternativ för att erhålla långtidsdata skulle kunna vara s k pragmatisk design (29). Det är heller inte klarlagt hur kostnadseffektivitet skall mätas vid behandling av Alzheimers sjukdom. Både beträffande kostnadssidan och effektsidan är metoddiskussioner och metodutveckling nödvändig. Även om de flesta anser att ett samhällsperspektiv är nödvändigt, vilket i demensvården innebär att den omfattande informella vården skall ges ett monetärt värde, är sådana beräkningar komplicerade (2,4). Effektsidan är än

mer komplicerad. De flesta anser att livskvalitet är ett relevant effektmått. Andra "kliniskt relevanta" effektmått som diskuterats är uppskjutande av progression (uttryckt som demensgrad) och uppskjuten institutionalisering (30,31,32).

I kostnadsnyttoanalyser används ofta skalor, som går att uttrycka som QALYs och bl a EQ-5D (33) och HUI (Health Utilities Index) (34) prövats på dementa och deras anhöriga. Mer demensspecifika livskvalitetsinstrument är under utveckling, t ex DQOL (35) och QOLAD (32,36) men deras användbarhet i kostnadseffektivitetsanalyser är inte klarlagd och diagnosspecifika instrument försvårar eller omöjliggör jämförelser med andra sjukdomsgrupper.

Demenssjukdomarna kallas ofta de anhörigas sjukdom och denna aspekt behöver belysas mer i de hälsoekonomiska utvärderingarna av kolinesterashämmarna. Det har befarats att dessa läkemedel skulle kunna öka bördan på de anhöriga (37). Även om detta inte konfirmerats (tvärtom finns ett visst stöd för motsatsen) (14) så är det angeläget att denna aspekt analyseras ytterligare.

Även om modellerna är nödvändiga så har de begränsningar. De är per definition icke-empiriska. Modeller som bygger på dels positiva efficacy resultat i form av kognition/demensgrad och dels på ett samband mellan kostnader och kognition/demensgrad, resulterar närmast per definition i stöd för kostnadseffektivitet i någon form när läkemedelskostnaden inte tas med och om man antar att överlevnaden inte påverkas. När sedan läkemedelskostnaden inkluderas påverkas resultatet i varierande grad. Om man antar att behandlingen ökar den totala överlevnaden påverkas också naturligtvis kostnaderna över tid, men beroende på hur symtomatologin antas se ut under denna förlängda överlevnad, påverkas kostnaderna olika (en förlängd MCI-period ger inte speciellt mycket högre kostnader medan en förlängd period i ett stadium av grav demens påverkar både kostnader och livskvalitet i hög grad). Det är också mycket svårt att bygga in mer oregelbundna/icke linjära effekter som beteendeproblematik och anhörigutmattning i modeller.

Andra metodologiska problem är selektionsproblem (närliggande anhöriga behövs oftast i studierna) och det är inte helt klart hur comorbiditetsproblematiken påverkat inklusionskriterier i studierna.

En annan viktig metodologisk aspekt, inte bara ur hälsoekonomisk synvinkel, är hur s k missing data hanteras (se speciellt avsnitt i rapporten om detta). Även om det är viktigt med långtidsstudier, så medför detta att bortfallet ökar, både på grund av mortalitet och att patienter och anhöriga vill lämna prövningarna. När olika ansatser av ITT (Intention to treat) används så sker oftast någon form av s k imputering av saknade data. Den traditionella metoden är LOCF (Last Observation Carried Forward) men det är tveksamt om detta är lämpligt vid hälsoekonomiska studier, inte minst beroende på när bortfallet i en studie sker. Dessutom är resursutnyttjande inte punktobservationer utan snarare ett flöde under en tidsperiod. Det finns ingen enkel lösning på dettas problem, som måste diskuteras ytterligare.

Generaliserbarheten och den externa validiteten av de farmakoekonomiska studierna måste också diskuteras, d v s i vilken utsträckning "cost-efficacy" från studierna motsvaras av "cost.effectiveness" från den kliniska verkligheten. Med reservation för alla metodologiska problem finns det ett visst stöd för att kolinesterashämmarna är kostnadseffektiva vid mild-måttlig Alzheimers sjukdom enligt de inklusions- och exklusionskriterier som studierna bygger på. Det är möjligt, men ännu inte farmakoekonomiskt visat ännu, att behandlingsindikationerna kan vidgas både "uppåt" (till MCI) och "nedåt" (till grav demens). Dessutom finns i den kliniska vardagen andra grupper av patienter som inte är speciellt väl representerade i läkemedelsprövningarna (t ex ensamboende, multisjuka, blanddemenser m m). Den amerikanske demensforskaren Lon Schneider tillämpade inklusions- och exklusionskriterier från läkemedelsprövningar på en allmän Alzheimerpopulation (38) och fann att mindre än 10% uppfyllde sådana kriterier. Han har också

hävdad att farmakoekonomiska studier snarare bör göras som fas IV- studier och inte som fas III - studier (39).

Det faktum att det finns omfattande metodproblem när kolinesterashämmarnas hälsoekonomiska effekter skall analyseras är inget unikt för demenssjukdomar, utan problemen är gemensamma för alla kroniska, progressiva, obotliga sjukdomar med lång duration och där anhöriga är involverade i vården. Dessa problem är i och för sig inte heller ett skäl att diskvalificera preparaten. Det finns idag i EU inget formellt krav på att dokumentera kostnadseffektivitet (även om sådana diskussioner förs) i samband med registrering, utan det räcker med dokumentation om efficacy och safety. Emellertid kan frågan om kostnadseffektivitet dyka upp dels i samband med diskussioner om s k reimbursement (d v s i vilken utsträckning som samhället skall bidra till att läkemedlen subventioneras ur patientens perspektiv), och dels när läkemedelskommittéer skall diskutera vilka läkemedel som skall finnas på "listorna". Det är sannolikt att de kostnadsbesparingar som kolinesterashämmarna eventuellt genererar i första hand kommer kommunerna tillgodo, medan läkemedelskostnaderna ligger hos patienter och staten (och sedermera landstingen). Om dokumenterad kostnadseffektivitet skall vara en faktor i diskussionerna kring reimbursement och "listor" är det dock viktigt att dessa diskussioner sker ur ett samhälleligt perspektiv och inte ur ett smalt lokalt budgetperspektiv. Läkemedlen är dock förhållandevis dyra, vilket gör att frågor om kostnadseffektivitet är rimliga. Ett enkelt sätt att öka kostnadseffektiviteten är faktiskt att sänka priset!

Även om kolinesterashämmarnas dokumentation tyder på en ganska modest påverkan på kostnader och effekter, så finns det ingen farmakoekonomisk dokumentation som talar direkt emot deras användande. Metodproblemen är dock stora och ytterligare studier behövs, speciellt med empiriska data.

Referenser

1. Johnson N, Davis T, Bosanquet N. The epidemic of Alzheimer's disease. How can we manage the costs? *Pharmacoeconomics* 2000;18:215-23.
2. Winblad B, Hill S, Beermann B, Post SG, Wimo A. Issues in the economic evaluation of treatment for dementia. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:39-45.
3. Winblad B, Ljunggren G, Karlsson G, Wimo A. What are the costs to society and to individuals regarding diagnostic procedures and care of patients with dementia? *Acta Neurol Scand Suppl* 1996;168:101-4.
4. Koopmanschap MA. Indirect costs and costing informal care. In: Winblad B, ed. *The Health Economics of dementia*. London: John Wiley & Sons, 1998.
5. Jonsson B, Jonsson L, Wimo A. Cost of dementia. In: May M, Sartorius N, eds. *Dementia*. WPA Series Evidence and experience in Psychiatry. London: John Wiley & Son, 2000.
6. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1997.
7. Wimo A, Jonsson L. Demenssjukdomarnas samhällskostnader (The societal costs of dementia) (in Swedish). Stockholm, Sweden: Socialstyrelsen (The National Board of Wealth and Health care), 2001.
8. Foster RH, Plosker GL. Donepezil. Pharmacoeconomic implications of therapy. *Pharmacoeconomics* 1999;16:99-114.

9. Shukla VK, Otten N, Coyle D. Drug treatments for Alzheimer's Disease III. a review of published pharmacoeconomic evaluations. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2000:37.
10. Bryant J, Clegg A, Nicholson T et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5:1-137.
11. Lamb HM, Goa KL. Rivastigmine. A pharmacoeconomic review of its use in Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2001;19:303-18.
12. Small GW, Donohue JA, Brooks RL. An economic evaluation of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998;20:838-50.
13. Fillit H, Gutterman EM, Lewis B. Donepezil use in managed Medicare: effect on health care costs and utilization. *Clin Ther* 1999;21:2173-85.
14. Wimo A, Winblad B, Mastey V et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease (AD): Results of one-year, double-blind, randomized trial (abstract), World Alzheimer Congress 2000, Washington, July 9-13, 2000.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
16. Sonnenberg FA, Leventhal EA. Modeling disease progression with Markov models. In: Winblad B, ed. *Health economics of dementia*. London, UK: John Wiley and sons, 1998:171-96.
17. Fenn P, Gray A. Estimating long-term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach. *Pharmacoeconomics* 1999;16:165-74.
18. Neumann PJ, Hermann RC, Kuntz KM et al. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1138-45.
19. Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC, Gold MR. Guidelines for pharmacoeconomic studies. Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. Panel on cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics* 1997;11:159-68.
20. Lubeck DP, Mazonson PD, Bowe T. Potential effect of tacrine on expenditures for Alzheimer's disease. *Med Interface* 1994;7:130-8.
21. Henke CJ, Burchmore MJ. The economic impact of the tacrine in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1997;19:330-45.
22. Wimo A, Karlsson G, Nordberg A, Winblad B. Treatment of Alzheimer disease with tacrine: a cost-analysis model. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:191-200.
23. Hauber AB, Gnanasakthy A, Snyder EH, Bala MV, Richter A, Mauskopf JA. Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's disease. Treatment with rivastigmine. *Pharmacoeconomics* 2000; 17:351-60.
24. Stewart A, Phillips R, Dempsey G. Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13:445-53.
25. O'Brien BJ, Goeree R, Hux M et al. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:570-8.
26. Jonsson L, Lindgren P, Wimo A, Jonsson B, Winblad B. The cost-effectiveness of donepezil therapy in Swedish patients with Alzheimer's disease: a Markov model. *Clin Ther* 1999;21:1230-40.

27. Hauber AB, Gnanasakthy A, Mauskopf JA. Savings in the cost of caring for patients with Alzheimer's disease in Canada: an analysis of treatment with rivastigmine. *Clin Ther* 2000; 22:439-51.
28. Getsios D, Caro JJ, Caro G, Ishak K. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): galantamine treatment in Canada. *Neurology* 2001;57:972-8.
29. Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *Bmj* 2000;320:1197-200.
30. Whitehouse PJ, Kittner B, Roessner M et al. Clinical trial designs for demonstrating disease-course-altering effects in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:281-94.
31. Whitehouse PJ, Winblad B, Shostak D et al. First International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer's Disease: report and summary. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:266-80.
32. Jonsson L, Jonsson B, Wimo A, Whitehouse P, Winblad B. Second International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer' s Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14:137-40.
33. Coucill W, Bryan S, Bentham P, Buckley A, Laight A. EQ-5D in patients with dementia: an investigation of inter-rater agreement. *Med Care* 2001;39:760-71.
34. Neumann PJ, Sandberg EA, Araki SS, Kuntz KM, Feeny D, Weinstein MC. A comparison of HUI2 and HUI3 utility scores in Alzheimer's disease. *Med Decis Making* 2000;20:413-22.
35. Brod M, Stewart AL, Sands L, Walton P. Conceptualization and measurement of quality of life in dementia: the dementia quality of life instrument (DQoL). *Gerontologist* 1999;39:25-35.
36. Selai C, Vaughan A, Harvey RJ, Logsdon R. Using the QOL-AD in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:537-8.
37. Max W. The cost of Alzheimer's disease. Will drug treatment ease the burden? *Pharmacoeconomics* 1996;9:5-10.
38. Schneider LS, Olin JT, Lyness SA, Chui HC. Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:923-8.
39. Schneider LS. Designing phase III trials of anti-dementia drugs with a view towards pharmacoeconomic considerations. In: Wimo A, Jonsson B, Karlsson G, Winblad B, eds. *The Health Economics of dementia*. London: John Wiley & Sons.,1998.

Framtida behandlingsstrategier

Agneta Nordberg

Introduktion

Det pågår för närvarande en intensiv forskning för att utreda bakomliggande patofysiologiska orsaker till Alzheimers sjukdom (AD) och hur dessa processer kan attackeras med adekvata läkemedel i ett tidigt skede av sjukdomsprocessen. Medan rådande läkemedelsterapi vid AD

framför allt har en symtomatisk effekt är följande frågor viktiga för en framtida framgångsrik behandling:

- Är det möjligt att förhindra, bota eller förlångsamma sjukdomsprocessen vid AD? Hur tidigt i sjukdomsförloppet kan förändringar spåras i hjärnan vid AD?
- Hur tidigt kan man diagnostisera AD?
- Hur tidigt bör läkemedelsbehandlingen starta för att vara framgångsrik?

Med känsliga undersökningsmetoder såsom neuropsykologiska tester, undersökning av hjärnans utseende och funktion med MRI, PET och SPECT samt analyser av ryggmärgsvätska avseende tau, beta-amyloidnivåer är det idag möjligt att upptäcka förändringar i hjärnan mycket tidigt redan innan påtagliga minnesproblem föreligger hos patienten (1). Exempelvis har PET-studier av individer som tillhör familjer med ärftliga former av AD uppvisat nedsatt glukosmetabolism i hjärnan många år innan minnesproblem uppträder. Mild kognitiv störning (MCI) är ett prekliniskt förstadium till AD där strukturella och funktionella störningar redan föreligger i hjärnan och episodiskt minne är påverkat. För en framgångsrik behandling med möjlighet att stoppa/bota AD kommer det vara av största vikt att kunna upptäcka sjukdomen i ett mycket tidigt sannolikt prekliniskt skede. För detta krävs enkla, kostnadseffektiva undersökningsmetoder för att spåra riskgrupper inom befolkningen för att initiera behandling.

Figur 1. Skillnad mellan symtomatisk och neuroprotektiv behandling efter utsättande av läkemedel.

Symtomatisk och neuroprotektiv effekt

Det finns idag ett antal intressanta nya strategier för framtida läkemedelsbehandling av AD (Tabell I). Skillnaden mellan symtomatisk effekt och neuroprotektiv effekt illustreras i Figur 1. Vid utsättande av ett läkemedel med symtomatisk effekt förväntas sjukdomstillståndet förvärras påtagligt och definitionsmässigt uppvisar patienten efter utsättande symptom jämförbara med om behandling ej hade skett. Vid utsättande av ett läkemedel med s.k. neuroprotektiva egenskaper förväntas det inte ske någon drastisk försämring av sjukdomstillståndet och läkemedelsbehandlingen bör förhindra/förlångsamma det fortsatta sjukdomsförloppet. Den framtida läkemedelsbehandlingen förväntas ha mycket av sistnämnda egenskaper.

Tabell I. Framtida möjliga behandlingsstrategier vid Alzheimers sjukdom

Transmittor terapi

- Nikotin receptoragonister
- NMDA receptorantagonister

Tillväxtfaktorer

- NGF
- Neurofiner

Östrogener

Anti-oxidantia

- Vitamin E

Anti-inflammatoriska läkemedel

Icke COX-2 hämmande NSAID

Anti-amyloid läkemedel

Abeta immunisering
alfasekretasagonister
beta och gamma sekretashämmare
SAP-hämmare
Cu/Zn chelatorer

Kolesterolsänkande läkemedel

Statiner

Transmittorterapi

Kolinesterashämmarna som representerar s.k. transmittorstärkande symtomatisk terapi har föreslagits även kunna påverka sjukdomsförloppet (bromsa) i det fall läkemedelsbehandlingen startar tidigt. Experimentella studier utförda i cellinjer och försöksdjur har exempel visat att kolinesterashämmare kan interagera med betaamyloid (Abeta). Fleråriga kliniska observationer av effekter av behandling med kolinesterashämmare pekar mot ett förlångsammade av sjukdomsförloppet. Framtida transmittorläkemedel kommer sannolikt att utgöras av neuroreceptorspecifika substanser såsom olika NMDA-antagonister och nikotinreceptoragonister med möjlighet att återställande den cellulära kalciumhomeostasen och utöva neuroprotektiva effekter. Genom att EU helt nyligen godkänt memantin, en partiell NMDA-antagonist, för behandling av medelsvår till svår AD, har det första läkemedlet med effekt på det glutaminerga nervsystemet introducerats (se produktmonografi Ebixa, Information från Läkemedelsverket 2002:4). Det kan förväntas att även s.k. AMPA-receptoragonister, som påverkar det glutaminerga transmittorsystemet kommer att studeras kliniskt i en snar framtid.

Tillväxtfaktorer

Nervcellsdöd och atrofi anses kunna bero på brist på trofiska faktorer och nervtillväxtfaktor NGF, som visat sig ha betydelse för neuronal utveckling, har i djurexperimentella studier kunnat motverka minnesstörningar orsakade av lesioner i hjärnans acetylkolinsystem. När NGF infunderades intraventrikulärt under en tremånadsperiod till tre AD-patienter uppmättes vissa förbättringar i hjärnans blodflöde, glukosmetabolism, nikotinreceptorer (2) men allvarliga biverkningar i form av smärta samt viktnedgång begränsade fortsatta studier. Det är tänkbart att andra administrations sätt av NGF liksom användandet av andra tillväxtfaktorer i framtiden kan prövas och visa mer positiva effekter. För närvarande pågår i USA kliniska studier där tillväxtfaktor tillföres AD-patienter medelst genmodifierade fibroblaster (3).

Östrogen

Ett flertal epidemiologiska studier har visat att kvinnor som behandlats med östrogen efter menopaus uppvisar en lägre förekomst av AD än kvinnor som ej behandlats med östrogen (4). Östrogen, som kan verka via två typer av receptorer ERa och ERb, är känt för att stimulera ett flertal neurotransmittorer inklusive acetylkolin, öka hjärnans blodflöde, öka produktionen av tillväxtfaktorer samt utöva neuroprotektiva effekter. Den sistnämnda effekten anses inte medieras via dessa receptorer. Östrogen har i djurexperimentella studier uppvisat positiva effekter på minne och inlärning. Flera stora, randomiserade dubbelblinda behandlingsstudier med östrogen till kvinnor med AD har inte visat någon förbättring av minnesfunktion eller påverkan på sjukdomsförloppet (5,6). Ytterligare studier krävs för att utreda möjlig betydelse av dos och längd av behandling. Helt nyligen stoppades en stor multicenter placebokontrollerad studie med östrogen och progestin hos

postmenopausala kvinnor på grund av risken för biverkningar med progestin (7). Man fortsätter dock studien med östrogen och placebo (7).

Antioxidantia

Oxidativ stress och ackumulering av fria radikaler utgör sannolikt viktiga patofysiologiska processer vid AD vilka leder till peroxidering av lipider och neuronal degeneration. Vitamin har i experimentella studier visat skyddande verkan mot fria radikaler och Ab -toxicitet. I en klinisk studie där patienter med medelsvår AD behandlades med 2000 IU vitamin E per dag under två års tid noterades en fördröjning vad gäller institutionalisering och död jämfört med hos placebobehandlade AD-patienter (8). En likartad effekt som vid vitamin E-behandling erhöles även hos AD-patienter behandlade med monoaminoxidashämmaren selegilin (8). I motsats till behandling med kolinesterashämmare noterades dock ingen förbättring i kognition, utan patienterna uppvisade förbättrad fysisk kondition medan det skedde en försämring i den kognitiva funktionen under behandlingen jämförbar med den hos placebobehandlade patienter (8). När vitamin E och selegelin kombinerades noterades ingen additiv effekt. Trots nya positiva epidemiologiska studier (9,10) krävs fortsatta studier rörande möjliga positiva effekter av antioxidantia innan denna behandlingsstrategi kan få en eventuell praktisk betydelse (11).

Antiinflammatoriska läkemedel

Ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd med förekomst av reaktiva astrocyter, komplementfaktorer och en ökad förekomst av cytokiner har beskrivits vid AD. Ett flertal epidemiologiska studier har påvisat en minskad förekomst AD hos patienter med reumatiska sjukdomar och upp till 50% reducerad risk att utveckla AD vid långvarig NSAID-behandling (12). I en epidemiologisk studie noterades ett direkt samband med längd av NSAID-behandling och minskad risk för AD (13). Två behandlingsstudier med prednisolon respektive COX-2 selektivt NSAID till AD-patienter har visat negativa resultat (14,15). Resultaten av en negativ studie med naproxen har nyligen presenterats (16). Frågor har väckts hur tidigt i sjukdomsutvecklingen antiinflammatorisk behandling måste starta för att uppvisa signifikanta effekter. Intressant nog rapporterades nyligen att vissa NSAID-preparat såsom ibuprofen, indometacin, men ej COX-2 hämmare kan reducera mängden Abeta 1-42 i cellsystem och hos transgena djur med Abeta beta -patologi (17). Effekten synes var oberoende av cyklooxygenasaktiviteten men innefatta en hämning av enzymet gamma -sekretas i amyloidkaskaden (17). Detta kan öppna nya möjligheter att utveckla NSAID-liknande substanser utan COX-aktivitet men med egenskap att reducera Abeta 1-42 i hjärnan. Fortsatta studier erfordras för att utröna huruvida experimentella studier i cellinjer och transgena djurmodeller har någon klinisk bärighet hos AD-patienter.

Antiamyloidsubstanser

Vid AD förekommer extracellulära proteininlagringar i form av amyloida plack och amyloidinlagringar i blodkärlsväggar liksom intracellulära inlagringar av neurofibrillära nystan i form av hyperfosforylerat tau protein. En felaktig klyvning av amyloidprekursorproteinet APP medelst enzymerna beta och gamma istället för normalt via alfa -sekretas resulterar framförallt i ökade mängder av Ab vilket inlagras i hjärnan i form av s.k. senila plack. Mutationer på APP-genen på kromosom 21, såsom exempelvis den vid s.k. svenska mutationen, leder till ökade mängder av både Abeta 40 och Ab 42 medan mutationer på presenilin gen (kromosom 14, 1) resulterar i en ökning av framför allt Abeta 42. Presenilin och gamma -sekretas har föreslagits vara identiska och påverka klyvning av Notch. Ett flertal olika angreppspunkter för antiamyloida läkemedel har hittills föreslagits nämligen immunisering med Abeta 42, utveckling av beta och gamma - sekretashämmare, framställning av små peptider som förhindrar att Abeta "klibbar ihop" och bildar plack s.k. "beta sheet breakers" samt Cu/Zn chelat bildare som förhindrar Abeta -ackumulering.

Transgena möss med Abeta -plack i hjärnan har efter immunisering med Abeta 1-42 uppvisat minskad mängd Abeta i hjärnan (18). Likaså har unga möss, som injicerats med antikroppar mot Abeta 1-42 innan de själva utvecklat Abeta -plack i hjärnan, uppvisat mindre förekomst av dessa senare i livet. Immuniseringsförsöken har kunnat replikeras av ett flertal forskningsgrupper och en förbättring har kunnat noteras i de behandlade mössens kognitiva funktion. Resultat i fas I-studier har varit positiva. Fas II-studier, där behandling med vaccin AN-1792 skulle ges till 350 AD-patienter startade hösten 2001 i USA och ett flertal länder i Europa. Dessa studier fick på grund av biverkningar i form av encefaliter hos 5% av behandlade patienter avbrytas i januari 2002. Orsaken till denna biverkan diskuteras. Möjliga förklaringar kan vara en förändrad permeabilitet av främmande ämnen över blod-hjärnbarriären och/eller ett autoimmunt inflammatoriskt svar inducerat medelst T-cellsaktivering. Det är sannolikt att andra former av vaccinering kommer att prövas på AD-patienter i en snar framtid.

Studier i transgena möss har nyligen visat att behandling med ett flertal olika substanser, även de kliniskt nu använda kolinesterashämmarna, kan reducera Abeta -nivåer i hjärnan. Det kommer sannolikt inom en snar framtid bli möjligt att utveckla substanser med förmåga att reducera nivåer av såväl intracellulärt lösligt Abeta som extracellulärt icke lösligt i Abeta . Hämmare av glykoproteinet serumamyloid P-component (SAP) har visat sig kunna reducera systemisk amyloidos hos människa och provas även vid AD (19). Vad gäller beta-sekretashämmare pågår redan kliniska fas II-studier hos AD-patienter.

Kolesterolsänkande läkemedel

Epidemiologiska studier har påvisat ett samband mellan kolesterolhalter hos medelålders individer och uppträdande av AD senare i livet. Experimentella studier visar att kolesterol har betydelse för utvecklingen av AD-patologin. Kolesterol påverkar Abeta -ansamling genom att beta -sekretasklyvningen är beroende av kolesterol (20). Kolesterol anses även utöva indirekta effekter via e4 allelen av APOE, en sårbarhets gen för AD. I två retrospektiva kliniska studier har en lägre prevalens för AD noterats hos en population av individer som behandlats med de kolesterolsänkande läkemedlen lovastatin och pravastatin jämfört med individer som ej behandlats med kolesterolsänkande läkemedel. Antihypertensiv behandling i medelåldern har även visat sig kunna förhindra utveckling av AD senare i livet. Behandling med kolesterolsänkande läkemedel till transgena Abeta -möss och normala marsvin reducerar nivåerna av Abeta 1-40 och 1-42 (21-22). Statiner kan utgöra en ny intressant möjlig behandlingsstrategi vid AD men effekter av långtidsbehandling med statiner bör utredas vidare. Stora kliniska behandlingsstudier initieras för närvarande. Möjliga biverkningsrisker vid långtidsbehandling liksom frågor rörande vilka patientpopulationer som framför allt skall behandlas bör beaktas.

Stamcellsterapi

Möjligheten att med adulta stamceller återskapa nervcellstillväxt diskuteras idag. Det är för AD en attraktiv tanke att de kolinerga bansystemen i hjärnan skulle kunna ersättas. Även om de teoretiska möjligheterna synes kunna föreligga krävs det mycket forskning och ingen applikation rörande stamcellsterapi för AD synes föreligga inom överskådlig framtid.

Sammanfattning

Utvecklingen av nya läkemedelsstrategier vid AD är i ett mycket dynamiskt skede. Ett flertal olika strategier är mycket lovande. Avgörande för flera strategier är emellertid huruvida positiva observationer i experimentella system och djurmodeller skall kunna överföras till positiva

behandlingsresultat i kliniska studier av AD-patienter. Det samma gäller även epidemiologiska studier och när dessa observationer appliceras i behandlingsförsök som pågår under långa perioder hos AD patienter. Det föreligger nu en ökad möjlighet att upptäcka sjukdomsprocesser tidigt i hjärnan med hjärnabbildande metoder. Möjligheten att hos levande Alzheimerpatienter mäta förekomsten av amyloid i hjärnan med PET kommer att öka möjligheten att följa såväl tidsförlopp av sjukdomsprocess som effekt av behandling (23). Framtida läkemedel för AD kommer sannolikt att kräva betydligt tidigare, kanske presymtomatiskt insättande, för att vara framgångsrika när det gäller att fördröja och om möjligt förhindra/bota AD.

Referenser

1. Nordberg A, Jelic V, Arnáiz E, Långström B, Almkvist O. Brain functional imaging in early and preclinical Alzheimer's disease. In: Iqbal K, Sisodia SS, Winblad B, eds, Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. Chichester: John Wiley, 2001:153-64.
2. Eriksdotter-Jönhagen M, Nordberg A, Amberla K et al. Intracerebrovascular infusion of nerve growth factors in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9:246-57.
3. Tuszynski MH. Growth-factor gene therapy for neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology* 2002;1;51-7.
4. Henderson VW. Estrogen replacement therapy for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1997;8:343-51.
5. Mulnard R, Cotman C, Kawas C et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007-15.
6. Henderson V, Paganini-Hill A, Miller B et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
7. Writing group for the women's health initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288;321-33.
8. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 1997;336: 1216-22.
9. Enelhart M, Geerlings M, Ruitenberg A et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer's disease. *JAMA* 2002;287;3223-9.
10. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002;287;3230-63.
11. Doody RS, Stevens JC, Beck C. Practice parameters: Management of dementia (an evidence-based review) report of the quality standard subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
12. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiological studies. *Neurology* 1996;47:425-32.
13. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. *New England of Medicine* 2001;345;1515-21.
14. Aisen P, Davis K, Berg M et al. A randomised controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:588-93.
15. McGeer PL. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors rationale and therapeutic potential in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2000;17:1-11.

16. Aisen P, Schafer K, Grundman M, Farlow M, Sano M, Jin S et al. Results of a multicenter trial of rofecoxib and naproxen in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23(1S);1569.
17. Weggen S, Eriksen J, Das P et al. A subset of NSAID lower amyloidogenic AB42 independent of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001;414:212-16.
18. Schenk D, Barbour R, Dunn W et al. Immunization with amyloid-b attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 2000;400:173-77.
19. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002;417;254-9.
20. Simons M, Keller P, Dichgans J et al. Cholesterol and Alzheimer's disease. there a link? *Neurology* 2001;57:1089-93.
21. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J et al. A cholesterol-lowering drug reduces beta - amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 2001;8:890-9.
22. Fassbender K, Simons M, Bergmann C et al. Simvastatins strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Ab 42 and Ab 40 in vitro and in vivo. *PNAS* 2001; 98:5856-61.
23. Engler H, Nordberg A, Blomqvist G et al. First human study with benzothiazole amyloid imaging agent in Alzheimer's disease and control subjects. *Neurobiol Aging* 2002;23(1S); 1568.