

Medikamentel behandling af Alzheimers demens

Demens er betegnelsen for tab af intellektuelle (kognitive) færdigheder i sådan en grad, at det påvirker personens dagligdagsfunktioner i betydelig grad. Demens medfører en gradvist progredierende svækkelse af intellekt, følelsesliv og adfærd. Alzheimers sygdom (AD) tegner sig for ca 60% af alle demenstilfælde. Tabel 1 viser de diagnostiske kriterier for »sandsynlig Alzheimers demens«.

Forekomst

Prævalensen for AD er fundet til 0,6% og 0,7% for de 60-64-årige og 8,8% og 14,2% for de 85-89-årige (mænd og kvinder, respektive). Det skønnes, at omkring 40.000 personer i Danmark lider af AD, og at der kommer ca. 8.000 nye tilfælde årligt.

Ætiologi

Autosomal dominant nedarvning af AD ses i ca. 5% af alle tilfælde, mens 95% er sporadiske. De neuropatologiske forandringer omfatter ekstracellulær aflejring af amyloid (amyloide plaques) samt intracellulær ophobning af filamenter (neurofibrillære tangles) i hjernen. Disse forandringer medfører degeneration af synapser og nerveceller og dermed neurotransmittermangel i det kolinerge system og neurotransmitterdysfunktion i det glutaminerge system.

Symptomer

Symptomer på Alzheimers sygdom debuterer snigende og forværres gradvist med en jævn progression. Stadietinddeling af AD tager primært udgangspunkt i patientens

Tabel 1. Kliniske kriterier for diagnosen »sandsynlig AD«.

- Generelle kriterier for demens skal være opfyldt (svækkelse af hukommelse og mindst en anden kognitiv funktion, svækkelse af emotionel kontrol, bevidsthedsklarhed, varighed mindst 6 måneder).
- Progression af de kognitive deficits.
- Debut mellem 40 og 90 år.
- Fravær af anden hjernesygdom, som i sig selv kunne være årsagen til de kognitive deficits.

(modificeret efter ICD10 kriterier for demens og NINCDS-ADRDA kriterier for AD)

Tabel 2. Alzheimers sygdom – stadietinddeling.

Let AD	Moderat AD	Svær AD
Klarer sig uden hjælp med basale ADL-funktioner (spisning, påklædning og personlig hygiejne)	Klarer sig ikke uden en vis hjælp fra pårørende. Kan ofte ikke lades alene	Helt afhængig af pleje og omsorg. Overvågning nødvendig
MMSE ~ 30-20	MMSE ~ 20-10	MMSE ~ 10-0



Februar 2003

Medikamentel behandling af Alzheimers demens side 1

ALLHAT: Trykket skal ned side 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

funktionsniveau (Tabel 2). Nedsat hukommelse for nylige begivenheder ses tidligt i forløbet (AD i let grad), ofte sammen med nedsat dømmekraft, rumretningsproblemer og lette sprogproblemer (ordfindingsbesvær). Ved AD i moderat grad ledsages de kognitive deficits ofte af tiltagende psykiatriske symptomer som vrangforestillinger og hallucinationer. Ved svær AD er patienten oftest plejehjemsangbragt. Forløbet er variabelt, men strækker sig over 5-15 år, og døden indtræder oftest i et fremadskridende vegetativt stadium.

Hvordan stilles diagnosen?

Diagnosen AD stilles hos en patient, som opfylder kriterierne for demens, hvor debuten af demensen er snigende, progressionen jævn, hvor hukommelsesproblemer – især nyindlæring – er markante og tidligt indsættende, og hvor der ikke kan påvises andre sygdomme, der kan forklare symptomerne som fx depression, hypothyreose, cerebrovaskulær sygdom eller tumor. I praksis kræver det samtale med pårørende/plejeperson til dokumentation af funktionstab og progression, kognitiv testning (fx Mini Mental State Examination, MMSE), blodprøvesvar og CT/MR.

Farmakologisk behandling af Alzheimers sygdom

Behandling af Alzheimers sygdom omfatter primært psykosocial ind-

sats, information om sygdommen og støtte til patient og pårørende samt sekundært farmakologisk behandling. Nedenfor omtales kun den farmakologiske behandling af selve demensen.

Lægemidler mod demens

Der er i Danmark 4 lægemidler mod demens, tre kolinesterasehæmmere (AChEI: donepezil (Aricept), rivastigmin (Exelon) og galantamin (Reminyl) til AD i let til moderat grad, og glutamatantagonisten memantin (Ebixa) til AD i moderat til svær grad. Der er ingen lægemidler godkendt til behandling af demens af ikke-Alzheimers type.

Fælles for de tre AChEI er deres hæmning af acetylkolinesterasen, som nedbryder acetylkolin i synapsespalten og dermed øger indholdet af acetylkolin i synapsespalten. De tre stoffer har lidt forskellig farmakologisk virkningsprofil (Tabel 3). Disse forskelle har betydning for dosering og måske for bivirkningsprofiler, men der findes ingen dobbeltblinde, randomiserede studier, som sammenligner effekt af de forskellige AChEI, hvorfor den kliniske relevans af de forskellige virkningsprofiler ikke kendes.

Effekten af de tre AChEI er dokumenteret i flere større, dobbeltblinde, randomiserede, placebo-kontrollerede fase III undersøgelser af 18 til 26 ugers varighed på patienter med let til moderat AD (MMSE 10-26). Alle har vist en sammenlignelig statistisk signifikant

forbedring i forhold til placebo af den kognitive funktion, af den daglige funktion (målt på Activities of Daily Living – ADL-skalaer) og af neuropsykiatriske symptomer. Effekten skal ses i forhold til placebogruppen, som progredierer i undersøgelsesperioden (2-3 point på MMSE-skalaen): ca. $\frac{2}{3}$ af patienterne responderer på behandlingen, hos $\frac{1}{2}$ ved at tilstanden stabiliseres, og hos en mindre del ved at funktionsniveauet bedres. Hos en tilsvarende mindre del ses intet respons, dvs. at sygdommen progredierer med samme hastighed som før behandlingen. Ukontrollerede studier af langtidseffekten af AChEI har vist en stabilisering i de første 6-12 måneder og derefter en gradvis progression trods vedvarende farmakologisk behandling, hvor hastigheden af progression er den samme som for placebogruppen. I det eneste langtidsplacebokontrollerede studie (1 års varighed) var MMSE-scoren hos patienter på donepezil 10 mg dgl. ikke signifikant forskellig fra baseline efter 1 år, hvorimod patienter på placebo havde tabt 2,2 point. Effekten af AChEI er symptomatisk og viser sig således ved en stabilisering i op til 6-12 måneder, hvorefter der sker en progression pga. den videre degenerative udvikling af sygdommen. Pårørende kan opleve virkning af medicinen ved mere aktivitet i hverdagen, øget opmærksomhed, forbedret nattesøvn og svind af hallucinationer. Ifølge

Tabel 3. Midler mod demens.

	Donepezil (Aricept)	Rivastigmin (Exelon)	Galantamin (Reminyl)	Memantin (Ebixa)
Indikation	Let til moderat AD (MMSE >9)	Let til moderat AD (MMSE >9)	Let til moderat AD (MMSE >9)	Moderat svær til svær AD (MMSE <15)
Virkningsmekanisme	Reversibel hæmmer af acetylkolinesterase	Pseudo-irreversibel hæmmer af butyryl- og acetylkolinesterase	Reversibel hæmmer af acetylkolinesterase + allosterisk modulation af nikotinreceptor	Non-kompetitiv NMDA-receptor-antagonist
Tabletter	5 og 10 mg	1,5, 3, 4,5 og 6 mg (kapsler)	4, 8 og 12 mg	5 og 10 mg
Dosering	Initialt 5 mg × 1, øges til 10 mg × 1 efter 4 uger. Anbefalet terapeutisk dosis: 10 mg dgl.	Initialt 1,5 mg × 2, øges med 1,5 mg × 2 med 4 ugers interval. Anbefalet terapeutisk dosis: 6 mg dgl.	Initialt 4 mg × 2, øges med 4 mg × 2 med 4 ugers interval. Anbefalet terapeutisk dosis: 16 mg dgl.	Initialt 5 mg × 1, øges med 5 mg ugentligt fordelt på 2 doser til 10 mg × 2. Anbefalet terapeutisk dosis: 20 mg dgl.
Pris (PpD)*	37,10 kr.	30,60 kr.	38,35 kr.	41,60 kr.

Priser per 27.01.2003.

en Cochrane meta-analyse observeredes ingen signifikant forskel vedrørende patienternes egen vurdering af livskvalitet (Quality of life scale). Der er dog endnu ikke udviklet et alment accepteret instrument til måling af livskvalitet hos demente. Derfor knyttes vurdering af effekt ofte på »instrumental activities of daily living» som indirekte mål for quality of life, og på disse skalaer er der effekt.

Ebixa har i mange år været registreret i bl.a. Tyskland mod forskellige neurologiske symptomer, herunder hukommelsessvækkelse. Der foreligger to dobbeltblinde, placebokontrollerede studier ved moderat svær til svær AD (MMSE <15), som viser en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo af den kognitive funktion, af funktionsniveauet (målt på skalaer af basal ADL-funktion) og af global funktion efter 12-28 uger. Selvom Ebixa teoretisk set har en neuroprotektiv effekt, som er bekræftet *in vitro*, foreligger der endnu ingen humane studier, som har påvist en neuroprotektiv effekt.

Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger for AchEI er kvalme, opkastninger og diaré, som forekommer med en hyppighed på op til 10%. Desuden kan der ses søvnløshed, muskelkramper, hovedpine og svimmelhed. Bivirkningerne er dosisafhængige og som oftest forbigående og anses for ens for de tre præparater. Forsigtighed tilrådes ved obstruktiv lungesygdom, syg sinusknude, AV-blok, ulcus i anamnesen, urinvejsobstruktion eller krampeanfald. De hyppigste bivirkninger for Ebixa er hallucinationer, forvirring, svimmelhed, hovedpine og træthed, som ses hos et par procent af patienterne. Alle fire præparater skal optitreres for at undgå bivirkninger.

Tilskudsregler

For alle 4 antidemensmidler gælder følgende for at opnå tilskud:

- Diagnosen skal være stillet af en

speciallæge i enten geriatri, psykiatri eller neurologi, og andre sygdomme skal være udelukket ved CT/MR-skanning og blodprøver.

- Der skal søges enkelttilskud ved start af behandlingen, og for patienter sat i behandling efter 1.9.2002 skal der søges om fornyet tilskud en gang årligt.

Derudover gælder der følgende særlige regler:

- Alle læger kan udskrive donepezil (Aricept), galantamin (Reminyl) og memantin (Ebixa). Fordi rivastigmin (Exelon) blev godkendt centralt, kan det kun udskrives af specialister i geriatri, psykiatri og neurologi.
- Der findes særlige tilskudsskemaer for de 3 AchEI (kan hentes via DADLNET), men ikke for Ebixa. For AchEI skal det ved genansøgning anføres, at patienten fortsat opfylder kriterierne for tilskud, dvs. at sygdommen er i let til moderat fase.

Valg af præparat og varighed af behandling

Uanset hvilket middel, man vælger at tilbyde patienten, gælder det, at en pårørende eller en plejeperson skal være med til at sikre compliance, vurdere effekt og observere bivirkninger. Behandlingen bør første gang vurderes efter 3 måneder mhp. effekt og derefter hver 6. måned med vurdering af evt. bivirkninger og funktionsniveau, suppleret med kognitiv testning – fx MMSE-test. Endvidere bør vægt, blodtryk og puls måles. Ved manglende effekt efter 6 måneder (dvs. samme progressionshastighed som før behandling) bør behandlingen seponeres.

Patienter med AD i let til moderat grad bør tilbydes behandling med AchEI. Da der ikke er studier, som sammenligner effekt og bivirkninger af de tre AchEI, må præparatvalget være individuelt, men donepezil skal kun doseres 1×daglig, og rivastigmin er det bil-

ligste præparat. Behandlingen kan fortsættes, indtil patienten når det svære demensstadium (MMSE <10), hvor dokumentationen for effekt er betydelig mindre. Ved seponering af behandlingen bør patienten vurderes efter 1-2 måneder mhp. ændringer i funktionsniveauet, og behandlingen kan evt. genoptages. Der er ikke belæg for, at skift af acetylkolinesterasehæmmer yder terapeutisk mere.

Ebixa bør tilbydes patienter, som opfylder kriterierne for moderat svær til svær AD, hvilket typisk vil sige en MMSE-score <15. I dette stadium bør vurdering af patienten primært baseres på oplysninger om ændringer i patientens daglige basale ADL-funktioner. Såfremt der synes at indtræde en stabilisering eller bedring i tilstanden, bør behandlingen fortsætte, indtil den ikke længere giver en meningsfuld effekt. Beslutningen må træffes i samråd med pårørende – evt. efter en pause på nogle uger, hvor ændringer i funktionsniveauet kan vurderes. Patienter med meget svær demens, dvs. med tab af basale psykomotoriske funktioner, uden formåen til at tale og tiltagende rigiditet svarende til »Global Deterioration Scale 7« indgik kun i ringe grad i kliniske studier og bør indtil videre ikke behandles.

Kombinationsbehandling kan komme på tale hos patienter, som allerede er i behandling med AchEI, og som progredierer til AD i moderat grad med MMSE-score på mellem 10 og 14. Der foreligger dog endnu ikke publicerede data vedrørende kombinationsbehandling med AchEI og Ebixa. Indtil videre kan patienter, som allerede er i AchEI-behandling, og som opfylder kriterierne for moderat svær AD, forsøgsvis få tillagt Ebixa, hvorefter AchEI kan fortsættes, indtil patienten når det svære stadium og herefter fortsætter med Ebixa i monoterapi.

Steen G. Hasselbalch
Gunhild Waldemar
H:S Hukommelsesklinikken, RH
Litteraturliste fås på www.irf.dk eller ved henvendelse til Instituttet.

Tilmeld dig det elektroniske nyhedsbrev om præparater, kurser og behandlinger på
www.irf.dk

ALLHAT: Trykket skal ned

Hypertension er en udbredt sygdom, hvor det i mange placebokontrollerede undersøgelser utvetydigt er vist, at behandling med forskellige antihypertensiva kan reducere både død og forskellige komplikationer, først og fremmest cerebrovaskulære katastrofer.

Disse virkninger kan opnås med mindst 50 forskellige lægemidler, der samler sig i 5-6 hovedgrupper som diuretika, betablokkere, calciumantagonister, ACE-inhibitorer og AT-II-antagonister. Der er inden for de sidste ca. 10 år udført mange sammenlignelige undersøgelser mellem disse lægemiddelgrupper, og millioner af kroner er brugt på møder og kongresser. Det er derfor tankevækkende, at der kun er få af disse undersøgelser, der har vist nogen som helst forskel mellem de nævnte lægemiddelgrupper. I FACET-undersøgelsen på alene diabetikere var ACE-inhibitoren fosinopril lidt bedre end amlodipin, og i LIFE-studien (se Rationel Farmakoterapi 2002/5) var losartan bedre end atenolol til patienter med venstre ventrikulær hypertrofi.

Der er nu kommet en tredje undersøgelse, hvor der måske er en marginal forskel til fordel for klortalidon i forhold til amlodipin og lisinopril. Det drejer sig om den såkaldte ALLHAT-undersøgelse (JAMA 2002; 288:2981), der sammenligner repræsentanter for 3 lægemiddelgrupper. En fjerde, behandlingsform med doxazosin blev stoppet pga. mindre effekt.

Det drejer sig om en delvis industrisponsoreret undersøgelse udført af amerikanske »National Heart, Lung and Blood Institute«, hvor 33.357 over 55-årige hypertensionspatienter med mindst en yderligere risikofaktor (tidligere apoplexi eller myokardieinfarkt,

type 2-diabetes, ventrikulær hypertrofi, rygning eller lavt HDL-kolesterol) blev randomiseret til enten klortalidon 12,5-25 mg, amlodipin 2,5-10 mg eller lisinopril 10-40 mg og fulgt i gennemsnit 5 år. Ca. $\frac{1}{3}$ af patienterne havde type 2-diabetes.

Der fandtes ingen forskel mellem de 3 grupper for den primære effektparameter, som var dødelig koronarsygdom og ikke-dødelig AMI. For de sekundære effektparametre var der – sammenlignet med forholdene for klortalidon – for amlodipin en 2,5% højere absolut risiko for hjerteinsufficiens og for lisinopril en lidt højere risiko for både kardiovaskulære sygdomme, apoplexi og hjerteinsufficiens. Det sidste er ejendommeligt, og noget der muligvis kan skyldes, at der i lisinoprilgruppen opnåedes et lidt mindre blodtryksfald end i de 2 andre grupper. I modsætning til mange andre undersøgelser viste subgruppeanalyser, fx af type 2-diabetikere resultater som i hele populationen.

Bivirkningsfrekvensen var relativt lav og viste ingen overraskende resultater. Der har været bekymring over en marginalt øget blodsukkerstigning i klortalidongruppen (fra 6,7 til 7,0 $\mu\text{mol/l}$ i forhold til uændrede værdier på henholdsvis 6,9 og 6,8 $\mu\text{mol/l}$ i de to andre grupper). Da grænsen for diabetes sættes til fasteblodsukker under 7 $\mu\text{mol/l}$, bliver der 32,7% diabetikere i klortalidongruppen mod kun 30,5% og 28,7% i de to andre. Totaldødeligheden var – ligesom i LIFE-undersøgelsen – ens i de 3 grupper.

Det er et oplagt problem, om undersøgelsens resultater kan ekstrapoleres til andre lægemidler i de samme grupper. Da der aldrig har vist sig væsentlige forskelle indbyr-

des mellem de forskellige tiazider eller ACE-inhibitorer, gælder resultaterne formentlig også for fx ben-droflumetiazid (Gentyl), der er det altdominerende tiazid i Danmark. Derimod er det uafklaret, om resultaterne tvangsfrit kan ekstrapoleres til andre calciumblokkere. Blodsukkerstigningen i tiazidgruppen kræver kontrolmålinger.

Det er også vigtigt ikke at stirre sig blind på kun én undersøgelse samt at huske, at nyere undersøgelser ikke automatisk er »bedre« end ældre. Skellet går mellem »gode« og »mindre gode« undersøgelser.

Ses der således overordnet på alle de sammenlignende undersøgelser, må siges, at til den ukomplicerede hypertensionspatient er førstevalget fortsat – og måske endnu mere end tidligere – enten diuretika eller betablokkere (der har vist sig ækvieffektive i flere undersøgelser), mens det ved diabetes – formentlig – er bedst at anvende en ACE-inhibitor (eller ved bivirkninger en AT-antagonist), selv om beviset står svagere, end mange almindeligvis tror. Angsten for calciumblokkere – i al fald amlodipin – er også blevet svækket.

Konklusion

Desværre vides, at mange hypertensionspatienter ikke er diagnosticerede, og at mange behandlede ikke er velbehandlede. Hovedbudskabet er derfor, at patienterne skal findes og behandles bedre. Der er fortsat god grund til at benytte tiazider og betablokkere som førstevalgspræparater – også ud fra en økonomisk synsvinkel, men derefter er det vigtigt at fastslå, at trykket skal ned.

Jan Peter Kösters
Jens Peter Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi