

tade »bantningsåtgärder» från föräldrar, sjukvårdspersonal och lärare. Men samtidigt som vi söker förbättra attityderna gentemot barnen är det angeläget att vi utvecklar bättre metoder för att ta hand om de feta barnen, som annars riskerar att få ett liv med starkt nedsatt livskvalitet [18].

### Litteratur

1. Tema: Viktkontroll. Läkartidningen 1983; 80: 4883-960.
2. World Health Organization. MONICA Project risk factors. Int J Epidemiol 1989; 18 (suppl 1): S46-55.
3. Kuskowska-Wolk A, Rössner S. Det väger allt tyngre att vara svensk. Läkartidningen 1992; 89: 2282-4.
4. Astrup A, Raben A. Obesity: an inherited metabolic deficiency in the control of macronutrient balance? Eur J Clin Nutr 1992; 46: 611-20.
5. Dietz WH, Strasburger VC. Children, adolescents and television. Curr Probl Pediatr 1992; 21: 8-31.
6. Engström LM, Ekblom B, Forsberg A, von Koch M, Seger J. Livsstil-Presentation-Hälsa. Stockholm: GIH Liv 90, Rapport 1993.
7. Blundell JE, Cotton JR, Delargy H, Green S, Greenough A, King NA et al. The fat paradox: fat-induced satiety signals versus high fat overconsumption. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19: 832-5.
8. Brand Miller JC, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. Diabetologia 1994; 37: 1280-6.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-32.
10. Leibel RI, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med 1995; 232: 621-8.
11. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London: BMJ Publishing Group, 1994.
12. Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the »Barker hypothesis»). BMJ 1995; 310: 411-2.
13. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F. Early nutrition and later outcomes. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19 (suppl 2): 11 (abstract).
14. Rössner S. Fet vill ingen vara. Läkartidningen 1993; 90: 2369-71.
15. Egger O, O'Neill M, Bolton A, Friedman D. Results of an abdominal obesity reduction program for men only: The Gutbuster 'waist' loss program. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19 (suppl 2): 37 (abstract).
16. Andersson IL, Rössner S. Project »Gustaf» repeated telephone-administered 24 hour dietary recalls of obese and normal weight men. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19(suppl 2): 76 (abstract).
17. Melin I. Obesitas. Handbok för praktisk klinisk behandling av övervikt baserad på beteendemodifikation och konventionell behandling. Studentlitteratur: Lund 1995.
18. Rössner S. Vem tar hand om de feta barnen? Läkartidningen 1994; 91: 3401-3.

# TAKRIN MOT ALZHEIMER?

## Ännu osäkert vilka patienter som kan dra nytta av behandlingen

Från att i början av seklet ha varit en relativt ovanlig demenssjukdom som debuterar i medelåldern (presenil debut) har Alzheimers sjukdom under den senaste tjugoårsperioden uppfattats vara en mycket vanlig sjukdom som huvudsakligen angriper människor över 65 års ålder. Förändringen beror inte på en faktisk ökning av antalet sjukdomsfall. Den beror i stället på att man har funnit att de hjärnförändringar (senila plack och neurofibriller) som karakteriserar presenil Alzheimers sjukdom också förekommer hos en stor grupp äldre individer med demenssjukdom. Sjukdomen hos dessa äldre individer kallades först »senil demens av Alzheimer-typ». Efter hand har en glidning ägt rum och idag betecknar Alzheimers sjukdom både Alzheimers sjukdom med presenil debut och senil demens av Alzheimer-typ.

Takrin är en kolinesterashämmare som passerar in i hjärnan. Grunden för takrinbehandling av Alzheimers sjukdom är observationen att kolinerga neuron i centrala nervsystemet degenererar vid denna sjukdom och att graden av neuronförlust är kopplad till graden av kognitiv dysfunktion. Det finns också rapporter om samband mellan kolinerg neuronförlust och ökning av antalet senila plack. Tillförsel av takrin ökar bl a halten av transmittorn acetylkolin från intakta kolinerga neuron genom att dess nedbrytning i synapsklyftan hämmas. Den förhöjda acetylkolinivån leder till förbättrad överföring av nervimpulser.

Förutom kolinesterashämning uppvisar takrin affinitet till kolinerga muskarin- och nikotinreceptorer, ökar frisättningen av transmittorsubstanserna acetylkolin, dopamin och serotonin i hjärnan, hämmar enzymet monoaminoxidasa, MAO<sub>A</sub> samt blockerar natrium- och kaliumkanaler. Takrin har även rapporterats ha en proteolyshämmande effekt.

### Är behandlingen effektiv?

Summers och medarbetare rapporterade 1986 att takrin hade gynnsamma kognitiva effekter på en liten grupp patienter med Alzheimers sjukdom [1]. Följden blev att flera stora multicenter-

prövningar av takrin genomfördes. Resultatet av dessa studier ledde till att takrin godkändes i USA 1993, i Frankrike 1994 och i Sverige 1995 för symptomatisk behandling av Alzheimers sjukdom. I England avslogs ansökan om registrering av preparatet på grund av att man ansåg dokumentationen alltför bristfällig.

De väsentligaste takrinprövningarna har sammanfattas och värderats i en artikel i Lancet i år [2]. Där framgår att det finns studier med både positiva och negativa eller tvetydiga behandlingresultat.

### 30-veckorsstudien

Den studie som utgjort det väsentligaste underlaget för registreringen av takrin är den amerikanska s k 30-veckorsstudien [3], som innebär att patienterna erbjöds behandling under drygt ett halvår. Patienterna randomiserades i fyra grupper varav en grupp utgjorde placebogrupp. De övriga tre grupperna gavs takrin i olika doskombinationer (maximal dos 160 mg/d). »Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale» (ADAS-Cog) [4] och läkarens värdering av den totala behandlingseffekten utgjorde de primära utvärderingsmetoderna. En signifikant effekt av ökad dosering konstaterades. Signifikanta skillnader mellan takrin och placebo (till takrins fördel) uppmättes efter 18 veckors behandling i de grupper som fick 80 mg/d respektive 120 mg/d och efter 30 veckor i de grupper som fick 120 mg/d respektive 160 mg/d.

Flera invändningar kan anföras mot denna studie. Endast en av fyra patienter som fick 160 mg takrin per dygn – den dosnivå som visade den största skillnaden mellan placebo och läkemedlet – kunde tolerera dosen och fullfölja 30-veckorsbehandlingen. Av alla

### Författare

ANDERS WALLIN  
docent, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, avdelningen för psykiatri och neurokemi, Mölndals sjukhus.

takrinbehandlade patienter som fullföljde 30-veckorsstudien (263 av 663 patienter) förbättrades 42 procent jämfört med utgångspunkten. Det betyder att sannolikheten för att en patient både tolererar 160mg/dygn och förbättras är ca 10 procent, dvs endast ca 10 procent av patienterna som påbörjar behandlingen kan förväntas ha nytta av den samma.

En annan invändning är att behandlingseffekten var begränsad, vilket illustreras av förhållandet att endast patienter med den högsta dosnivån (160 mg/d) uppvisade ett signifikant bättre behandlingsresultat efter 30 veckors behandling jämfört med utgångspunkten.

Ytterligare en invändning är att det inte är klarlagt att de signifikanta effekterna som uppmättes med hjälp av ADAS-Cog och läkarens värdering är kliniskt signifikanta i betydelsen att livskvaliteten för patienterna ökar. Denna invändning gäller inte bara den aktuella studien utan har också principiell betydelse för andra (takrin)studier som kunnat påvisa positiva resultat vid behandling av Alzheimers sjukdom.

### Biverkningar

Den huvudsakliga biverkningen av takrin – förutom kolinerga effekter (illamående, kräkningar, diarré och aptitlöshet) – är en asymtomatisk leverpåverkan med förhöjning av leverenzymvärdena (ASAT, ALAT) vanligen utan förhöjning av alkaliska fosfataser och bilirubin. I en sammanställning av biverkningar hos ett stort antal patienter som fått takrin i läkemedelsstudier uppmättes en ALAT-nivå överskridande övre normalgränsen vid åtminstone ett tillfälle hos 49 procent av patienterna, en minst trefaldig ökning av ALAT-nivån hos 25 procent och en minst tjugofaldig ökning av ALAT-nivån hos 2 procent av patienterna [5]. Leverenzymförändringarna uppträdde oftast efter sex till åtta veckors behandling.

Efter utsättning av takrin inträffade en fullständig normalisering av levervärdena och inget dödsfall inträffade. Det visade sig att 88 procent av patienterna som hade en minst trefaldig stegring av ALAT kunde återfå läkemedlet och fortsätta behandlingen långsiktigt utan nya tecken på leverpåverkan.

Dessa data talar för att takrin har en lindrig, övergående hepatotoxisk effekt som inte behöver leda till ett permanent avbrytande av behandlingsförsöket. Mekanismen bakom denna takrinutlösta leverpåverkan är okänd men fördröj-

ningen och en del annat, t ex eosinofili, talar för att immunologiska förhållanden kan ha betydelse.

### Interaktioner

Eftersom takrin förstärker den kolinerga transmissionen kan antikolinerga läkemedel motverka effekten av takrin. Kolinergt verkande preparat såsom neostigmin, kan förstärka effekten av takrin. Muskelrelaxation, som induceras av neuromuskulärt blockerande medel såsom succinylkolin, kan förlängas i närvaro av takrin. Blodkoncentrationen av takrin ökar vid samtidig behandling med cimetidin och minskar av tobaksrökning. Takrin stimulerar magsaftssekretionen vilket kan ge magbesvär, särskilt hos patienter som ges NSAID-preparat. Takrin har också visat sig öka koncentrationen av teofyllin. Takrins vagotona egenskaper kan hos vissa patienter förstärkas vid samtidigt intag av bradykardiframkallande läkemedel som betablockerare.

### Vilka patienter skall behandlas?

För att komma i fråga för behandling med takrin erfordras att patienten har diagnosen Alzheimers sjukdom och att vederbörande är i förhållandevis gott fysiskt skick. Vad som är Alzheimers sjukdom är emellertid inte självklart. Enligt »Riktlinjer för Cognex(takrin)-behandling av Alzheimerpatienter» [6] kännetecknas Alzheimers sjukdom kliniskt av minnesstörning och afasi-agnosi-apraxi (s k parietallobssymtom). Denna sjukdomstyp uppträder framför allt hos yngre individer (presenil Alzheimers sjukdom) samt hos en liten grupp patienter med senil demens av Alzheimerstyp [7]. De sjukliga förändringarna vid denna sjukdomstyp är förhållandevis homogena och är mest uttalade i temporala och parietala hjärnregioner. Alzheimers sjukdom enligt den amerikanska 30-veckorsstudien innefattar presenil Alzheimers sjukdom och

samtliga patienter med senil demens av Alzheimerstyp.

Merparten av patienterna med senil demens av Alzheimerstyp saknar reliefstark parietallobssymptomatologi och de sjukliga förändringarna vid denna sjukdomstyp är förhållandevis heterogena och spridda över hela hjärnan. Det betyder att takrin i det väsentliga registreringsunderlaget för läkemedlet (30-veckorsstudien) är utprovat på en betydligt större och mer heterogen grupp patienter än den som beskrivs i de svenska riktlinjerna. Detta förhållande är förvirrande och leder till svårigheter vid identifieringen av patienter som är lämpliga för takrinbehandling.

Hos individer med andra demensdiagnoser – såsom frontallobsdemens av icke-Alzheimerstyp/Picks sjukdom och vaskulär demens – uppges förutsättningar saknas för behandling med takrin eftersom dessa sjukdomar saknar framträdande störningar av det kolinerga systemet. Det saknas emellertid undersökningar av det kolinerga systemet vid frontallobsdemens och enligt en del rapporter är det kolinerga systemet påverkat vid vaskulär demens. Det är därför för tidigt – åtminstone på en teoretisk nivå – att utmönstra kolinergt verkande mediciner vid dessa sjukdomstillstånd.

Takrin skall inte användas på patienter med takrinöverkänslighet eller på patienter som utvecklar gulsot eller uppvisar en tjugofaldig ökning av ALAT-nivån till följd av takrinbehandling. När andra medicinska sjukdomar t ex astma eller njursjukdom förekommer måste den potentiella nyttan av takrin vägas mot möjligheten att dessa sjukdomar förvärras eller att komplikationer tillstöter.

Det saknas bra prediktorer för en framgångsrik takrinbehandling av patienter med Alzheimers sjukdom (förutom hög takrindos som många patienter inte tolererar). Dock har hög ålder, ortostatism och alfa-frekvensökning på EEG föreslagits predicera ett lyckat behandlingsresultat [2].

### Hur genomförs behandlingen?

Om patienten bedöms vara lämplig för takrinbehandling ges initialt 40 mg dagligen. Preparatet ges i fyra doser väl fördelade under dygnet. Efter sex veckor höjs dosen till 80 mg/d, efter tolv veckor till 120 mg/d och efter arton veckor till 160 mg/d. Kontroll av leverfunktionen (ASAT, ALAT, ALP, totalbilirubin) sker före behandlingsstart

*Medicinsk kommentar* är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!



och därefter varannan vecka under minst de tre första behandlingsmånaderna eller till dess att dositering slutförts. Kontroll av leverprov sker därefter varje månad till 12 månader efter behandlingsstarten. Kontrollerna kan därefter glesas ut till var tredje månad.

Takrinbehandling skall avbrytas omedelbart om gulstot uppkommer eller om ALAT-nivån överstiger 3  $\mu$ katal/l [6]. Leverfunktionen kontrolleras varje vecka tills normala värden uppnås. Efter normalisering av leverproven tar man ställning till återinsättning med initial dos.

Behandlande läkare, som bör vara van vid att bedöma demenspatienter, är ansvarig för att leverkontrollerna sköts på ett riktigt sätt. Denne är också ansvarig för att behandlingseffekterna utvärderas på ett systematiskt sätt, förslagsvis med hjälp av något instrument som mäter kognitiv förmåga eller med hjälp av en checklista för kognitiva funktioner. Uppfattad livskvalitetsförbättring i avsaknad av postiva fynd enligt de kognitiva mätningarna kan utgöra grund för fortsatt behandling. Avsaknad av förbättrad livskvalitet trots förbättrade kognitiva mätresultat bör innebära att behandlingen avbryts.

### Slutsats

Takrin är det första preparat som registrerats för behandling av vad som idag brukar kallas Alzheimers sjukdom (symtomatisk behandling av Alzheimers sjukdom av lindrig till medelsvår grad). Dess användning begränsas av levertoxicitet och den förhållandevis obetydliga effekten på minnesstörning, praktisk oförmåga och andra intellektuella symtom. Takrin förefaller inte ha någon direkt effekt på emotionella symtom, inte heller på sjukdomsförloppet i den meningen att de sjukdomsframkallande processerna bromsas. Vi har också otillräckliga kliniska kunskaper om vilka patienter inom Alzheimerspektrat som kan förväntas svara på behandlingen.

Trots invändningarna kan takrin betraktas som en möjlighet att uppnå viss symtomlindring hos en del Alzheimerpatienter. Den kliniska nyttan uppskattas emellertid inte överstiga den som kan uppnås genom att behandla emotionella symtom vid demenssjukdom med exempelvis serotoninåterupptagshämmande läkemedel. Inte heller kan den positiva effekten förväntas överstiga den som fås av en god omvårdnad baserad på en ordentlig analys av patientens funktionshinder.

### Litteratur

1. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia. *N Engl J Med* 1986; 315: 1241-5.
2. Davis KL, Powchik P. Tacrine. *Lancet* 1995; 345: 625-30.
3. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI for the Tacrine Study Group. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 985-91.
4. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1356-64.
5. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 992-8.
6. Nordberg A, Winblad B, Marcusson J, Gustafson L, Karlsson I, Andreasen N et al. Riktlinjer för Cognex(takrin)-behandling av Alzheimerpatienter. Solna: Park-Davis Scandinavia AB, 1995.
7. Sourander P, Sjögren H. The concept of Alzheimer's disease and its clinical implications. In: Wolstenholme GEW, O'Connors M, eds. Alzheimer's disease. Ciba Foundation Symposium, London. Churchill, 1970: 11-36.

### Riskerna med trombolys vid slaganfall klarläggs

Det är fortfarande inte möjligt att snabbt och säkert klarlägga vilka patienter med akut ischemiskt slaganfall som löper risk för blödning vid trombolysisk behandling. I tidiga studier ledde trombolys till hög frekvens av intracerebrala blödningar, och Multicenter Acute Stroke Trial - Europe (MAST-E) avbröts i förtid på grund av blödningar i streptokinasgruppen.

Hur kontroversiellt området är visar redovisningen av en italiensk studie (MAST-I). Två i samordningsgruppen hävdar i en reservation att majoriteten med hjälp av ovetenskapliga subgruppsanalyser försökt få fram för streptokinas alltför positiva resultat. Konkurrensen mellan läkemedelsföretagen är så stor att en ny stor studie bör genomföras av oberoende forskningsråd eller myndigheter. Det kan dock bli svårt att rekrytera patienter, vilka måste informeras om att tidigare studier visar överdödlighet på grund av blödningar, även om tidig trombolys (inom tre till sex timmar) med vävnadsplasminogenaktivator på längre sikt tycks medföra bättre neurologisk funktion än placebo. Detta tycks gälla även för lågmolekylärt heparin.

Uppenbart är att trombolysisk behandling måste ges inom få timmar och att man med hjälp av datortomografi måste försäkra sig om att patienten inte redan visar tecken på hjärnskada.

*N Engl J Med* 1995; 333: 1581-93, 1632-3; *Lancet* 1995; 346: 1504-5, 1509-15.

### Risk för cancerspridning vid prostataoperation?

Franska forskare har med hjälp av polymeraskedjereaktionsteknik funnit att epitelceller från prostata spridits till blodomloppet hos 12 av 14 patienter vid prostatektomi på grund av cancer. Det är oklart om analysmetoden är så pålitlig att man kan dra några slutsatser om att operationen bidrar till att sprida cancer. Mot detta talar också det faktum att tre femtedelar av opererade patienter är fria från tumörer tio år efteråt.

En annan studie tyder på att den högre dödligheten på lång sikt efter transuretral än efter öppen prostatektomi inte beror på operationsmetoden utan på att TURP-patienterna varit sjukare än de andra.

*Lancet* 1995; 346: 1506-7, 1521-4, 1528-30.