

Skärpt diagnostik kan identifiera lämpliga takrinpatienter

I en medicinsk kommentar i Läkartidningen 1–2/96 diskuterar Anders Wallin möjligheterna att avgränsa den patientgrupp som är bäst lämpad för takrinbehandling vid Alzheimers sjukdom. I vissa avseenden relateras data på ett sådant sätt att den oinitierade läsaren kan dra felaktiga slutsatser.

Postmortala neurokemiska studier visar att förändringar i hjärnan kan vara mer uttalade hos yngre Alzheimerpatienter än hos äldre. Nya hjärnabbildande undersökningsmetoder har avslöjat den variation som finns mellan olika Alzheimerpatienter rörande kortikala regionala förändringar i blodflöde, glukosmetabolism och neuroreceptorer. Det faktum att takrin i kliniska studier i USA utprovats på en patientgrupp i åldersintervallet 50–90 år för vilka de regionala förändringarna i hjärnan ej redovisats bör ej hindra oss från att mer specifikt definiera en diagnostisk hjärnskadebild för presumtiva takrinpatienter. En skärpning av diagnostiken bör i stället leda till att vi bättre kan identifiera patienter lämpliga för denna behandling.

Effekter av takrin

Vid Alzheimers sjukdom föreligger en reduktion av neurotransmittorer, speciellt av acetylkolin. Reduktionen är mest uttalad i hjärnområden med sänkt blodflöde och glukosmetabolism. Takrins huvudsakliga effekt anses vara att stärka kolinerger neurotransmission i hjärnan. Neuropsykologiska undersökningar visar att de mest signifikanta effekterna av takrin ses i ökning av uppmärksamhet, planeringsförmåga och företagsamhet [1]. Dessa funktioner är beroende av frontallobernas bark, som aktiveras av bl a kolinergera bansystem. Patienter med bättre bevarade frontallobsfunktioner bör därför ha större förutsättningar att förbättras av takrinbehandling. Denna hypotes får stöd av flera forskningsgrupper som visat att patienter med mer renodlade tempoparietala funktionsstörningar och bättre bevarade frontallober svarar på takrinbehandling. Det är därför

angeläget att Alzheimersjukdomen diagnostiseras tidigt och inte förväxlas med frontallobsdemens eller rent vaskulär demens.

Wallin nämner ålder och ortostatism som prediktorer för lyckat behandlingsresultat, men här finns motsägande observationer [1]. Wallin förbiser andra möjliga, och troligen betydligt intressantare prediktorer för framgångsrik takrinbehandling såsom EEG-profil, liquoranalys, apolipoprotein E-genotyp och terapeutiskt plasmakoncentrationsintervall.

Wallin diskuterar resultaten från Knapps och medarbetares 30-veckorsbehandling med takrin i stigande doser från 40 mg till 160 mg dagligen [2]. Samtidigt som Wallin konstaterar att 42 procent av Alzheimerpatienterna förbättrats jämfört med före start av behandling gör han närmast en hypotetisk sannolikhetskalkyl rörande hur många patienter som skulle ha förväntats svara på behandlingen.

Positivt

Då Alzheimers sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom representerar avsaknad av försämring efter 6 månaders behandling positiv behandlingseffekt. Wallin anser att det ej har klarlagts att signifikanta effekter uppmätta med kognitiva och kliniska mått har medfört en förbättrad livskvalitet. Såväl den omnämnda 30-veckorsstudien [2] som en 12-veckorsstudie med takrin av Farlow och medarbetare [3] har visat signifikanta effekter i anhörigskattning. Vidare har utvärdering av behandling efter 24 veckors behandling med kolinesterashämmare velnakin påvisat en reduktion med 3,3 timmar i den tid som anhörig dagligen ägnar sin Alzheimer-patient [4].

Utvärdering av kliniska studier med potentiella nya läkemedel vid demenssjukdomar, såsom Alzheimers sjukdom, har väckt viktiga frågeställningar rörande vilka instrument, skattningsskalor och undersökningar som bäst speglar behandlingseffekter. Lon Schneider, University of San Diego, rapporterade vid 7:e IPA-mötet i Sydney, november 1995 att patienter med takrin, och som ingått i den s k 30-veckors studien [2], har visat en fördröjning i institutionalisering jämfört med placebo-

handlade med 400 dagar. Denna tid är jämförbar med den fördröjning i progress av sjukdomen på 1,9 år som teoretiskt framräknats på basis av data från fem kliniska takrinstudier och Alzheimerpatienter som svarat på behandling [5].

Wallin hävdar att den kliniska nyttan av takrinbehandling inte överstiger den som kan uppnås med serotoninåterupptagshämmare (SSRI) läkemedel eller god omvårdnad. Denna slutsats är inte berättigad eftersom det inte publicerats några vetenskapliga undersökningar där man jämfört takrinbehandling med SSRI-preparat eller god omvårdnad. För oss är såväl tidig diagnostik, optimal läkemedelsterapi, god omvårdnad som anhörigstöd viktiga grundstenar i behandlingen av patienter med demenssjukdomar, och det finns ingen motsättning mellan dessa olika aspekter av demensvård.

Niels Andreasen

överläkare,
rehabiliteringskliniken,
Piteå sjukhus

Sture Eriksson

docent, överläkare,
psykiatriska kliniken,
Norrlands uni. sjukh., Umeå

Ingvar Karlsson

docent, överläkare,
psykiatriska kliniken,
Mölnålds sjukhus

Birgitta Lindahl

överläkare,
geriatriska kliniken,
Samariterhemmet, Uppsala

Monica Lund

överläkare,
psykiatriska kliniken,
Östersunds sjukhus

Agneta Nordberg

professor, överläkare,
geriatriska kliniken,
Huddinge sjukhus

Anders Wimo

docent, distriktsläkare,
Hälsocentralen, Bergsjö

Bengt Winblad

professor, överläkare,
geriatriska kliniken,
Huddinge sjukhus

Ragnar Åstrand

överläkare,
geriatriksektionen,
medicinkliniken,
Centralsjukhuset, Karlstad

Litteratur

1. Harvey RJ, Eagger SA. The clinical efficacy of tacrine. Rev

Contemp Pharmacother 1995; 6: 335-48.

2. 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.
3. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J for the Tacrine Study Group. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. JAMA 1992; 268: 2522-8.
4. Clipp EC, Moore MJ. Caregiver time use: an outcome measure in clinical trial research on Alzheimer's disease. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 228-36.
5. Holford NHG, Pearce K. The effect of tacrine and lecithin in Alzheimer's disease—a population pharmacodynamic analysis of five clinical trials. Eur J Clin Pharmacol 1994; 47: 17-23.

Nyanserad debatt om takrin en nödvändighet

Läkemedlet takrin (i Sverige registrerat under namnet Cognex) vid Alzheimers sjukdom belystes nyligen i Läkartidningen [1]. I vissa avseenden relaterades emellertid data på ett sådant sätt att både författaren själv och sannolikt den oinsatte läsaren lätt drar felaktiga slutsatser om preparatet. Redan nu har ett antal anhöriga och kolleger rådfrågat oss om behandlingen med takrin kan betraktas som i stort sett meningslös. Flera kolleger menar att det i så fall även är mindre angeläget att utreda patienter med misstänkt demenssjukdom, eftersom man kan ge omvårdnad och eventuell antidepressiv behandling oavsett vilken demensdiagnos som föreligger.

Hur stor är effekten?

Anders Wallin refererar till den s k 30-veckorsstudien [2] och beskriver att endast 10 procent av patienterna förbättras av behandlingen. Den siffran är kopplad till studiedesignen där patienter som ej tolererade en given dos uteslöts ur studien. I praktiken sänker man istället dosen till föregående dosintervall. Beroende på vilken analysmodell man betraktar hade takrin signifikant effekt i 12–42 procent av fallen i jäm-

ANNONS

ANNONS

förelse med 17–18 procent för placebo. Utifrån den enskilda patientens perspektiv, som kan nå en förbättring eller en stabilisering av tillståndet, är den sannolikheten för förbättring oftast tillräcklig för att man skall vilja pröva behandling. Man kan utgå ifrån att Läkemedelsverket gjort en liknande tolkning av tillgängliga data, eftersom preparatet registrerats i Sverige.

Vid en litteraturgenomgång inför ett symposium på läkarstämman 1995 fann vi att takrinbehandling signifikant senare lägger tidpunkten (9–13 månader) för institutionalisering [3, 4]. Man kan anta, men inte veta, att detta faktum kan relateras till förbättrad livskvalitet för den enskilde. Det har också positiva kostnadseffekter för samhället, där kostnaden för läkemedlet och laboratoriekontroller i Sverige under ett år är mindre än 1/20 av »vinsten» om patienten kan vistas i hemmet istället för på institution (egen skattning).

Slutsats?

Wallin drar slutsatsen att den kliniska nyttan inte överstiger den som kan fås av behandling med SSRI-preparat och god omvårdnad. SSRI-preparat och omvårdnad har var för sig viktiga positiva effekter i demensbehandling. Men slutsatsen i Wallins artikel grundar sig inte på de data som anges i artikeln och det lämnas inte heller några referenser så att påståendet kan värderas närmare.

Slutsatsen av tillgängliga data kring takrin skall baseras just på dessa data och inte på spekulationer. Sammanfattningsvis talar ovan angivna data för att takrin har betydelsefulla effekter vid behandling av Alzheimers sjukdom. I väntan på framtida behandlingsmöjligheter är takrin ett behandlingsalternativ som varje person med Alzheimers sjukdom (lätt till medelsvår grad) i samråd med sin läkare bör få erbjudande om, till dess utvärderingsbara data visar att det finns bättre alternativ.

Jan Marcusson
professor
geriatriska kliniken
universitetssjukhuset,
Linköping

Litteratur

1. Wallin A. Takrin mot Alzheimer? *Läkartidningen*, 1995; 93: 22-4.
2. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacri-

Max 400 ord i korrespondensspalten!

Till »korrespondens» välkomnas korta inlägg (högst 400 ord plus, om nödvändigt, ett fåtal referenser), i två exemplar och med dubbelt radavstånd.

Eftersom korrespondensspalterna är ett mått på läsarnas intresse för tidningen vill vi även fortsättningsvis värna om denna avdelning, som har högt läsvärde. Genom att varje insändarskribent fattar sig kort kan vi bereda plats för fler och publicera snabbare.

Redaktionen förbehåller sig rätten att rubricera och förkorta inlägg. För att påskynda publiceringen sänds normalt inget korrektur till författaren.

dine in long-term treatment of senile dementia. *N Engl J Med* 1986; 315: 1241-5.

3. Gracon SI, Myers SL, Smith F, Talwalker S. Long term tacrine treatment. *J Neurology*. In Press.
4. Gray AM. The economic impact of Alzheimer's disease. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 327-34.

Rätt att pröva tillgänglig terapi måste finnas

Alzheimers sjukdom (AD) karakteriseras av neurodegeneration med försämring av minne och andra kognitiva funktioner. Sjukdomen, som i tidig form kan debutera redan i 50-årsåldern, är alltid progressiv och letal med en varierande överlevnadstid på 5 till 15 år.

Totalt har 2 061 patienter deltagit i dubbelblinda studier med takrin [1] med en varierande behandlingstid på 3 till 30 veckor och dos mellan 80 till 160 mg per dygn. Positivt behandlingsresultat avseende minnesfunktion har dokumenterats i mellan 33 och 44 procent [3]. Den av Anders Wallin, i *Läkartidningen* 1-2/96, refererade 30-veckorsstudien [4] visar även positiv förbättring på anhörighetsskattning av dagligfunktion hos patienten. Detta har varit en del i sammanfattningen att bättre livskvalitet har uppnåtts med takrinbehandling. Idag finns en tvåårsuppföljning av 30-veckorsstudien, som visar att patienter som behandlats med takrin i en dos ≥ 120 mg per dag

fick behovet av institutionalisering förskjuten i mellan 250 till 300 dagar [S I Gracon och medarbetare, *Journal of Neurology*, in press].

Funktionell hjärndiagnostik har också visat förändringar under takrinbehandling som motsvarat förbättrad kognition mätt med neuropsykologiska test [5]. Visserligen är patienterna få, men fynden pekar på ett klart samband mellan takrins effekt på nikotinreceptorers aktivitet, glukosmetabolism i hjärnan och ökad kognitiv förmåga.

Intensiv forskning pågår

Idag finns ingen säker markör för vilken AD-patient som svarar på takrin, men intensiv forskning pågår. Eftersom biotillgängligheten varierar kan det vara av stort värde att följa takrinkoncentrationen i plasma. Denna mätmetod finns idag uppsatt på kliniska farmakologiska laboratoriet, Hudinge sjukhus.

Inom någon månad är den franska myndighetens positiva safety-uppföljning av 5 000 takrinbehandlade patienter klar. Data behandlar korttids- och långtidssäkerhet, inkluderande transaminasstegegring och biverkningsrapportering. Patientgruppen består av 65 procent kvinnor och 36 procent män med medelåldern 73 år (37-97). 84 procent av patienterna hade Mini Mental Test 10-26 vid behandlingsstart och 52,2 procent av patienterna har stått på ≥ 120 mg takrin per dag. Utvärderingen publiceras inom kort [data on file].

Det finns i Sverige endast ett läkemedel – takrin – godkänt med indikationen symptomatisk behandling av Alzhei-

mers sjukdom av mild till medelsvår grad. En patient med denna diagnos måste få ha rätt att pröva tillgänglig terapi. God omvårdnad är inget »behandlingsalternativ», som Wallin föreslår, det är en självklar del i omsorgen om en AD-patient.

Christina Lindahl
medicinsk chef,
Parke-Davis
Scandinavia AB

Litteratur

1. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy, 1995; 6: No 7.
2. Minthon L. Tacrine treatment of Alzheimer's disease and cerebrospinal fluid neuropeptides in degenerative dementia. University of Lund 1985. Dissertation.
3. Alhainen K. Anticholinesterase drug, tacrine (THA), in Alzheimer's disease – discrimination of responders and non-responders. University of Kuopio: Series of Report, 1992; 27: 1-78. Dissertation.
4. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR et al. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 985-91.
5. Nordberg A. Long-term treatment with tacrine: Effects on progression of Alzheimer's disease as determined by functional brain studies. In: Iqbal K, B Winblad, Mortimer JA, Wisniewski HM, eds. Chichester: John Wiley & Sons; 293-7.

Replik:

Vi måste vara realistiska

I min medicinska kommentar i *Läkartidningen* 1-2/96 försöker jag värdera den kliniska nyttan av preparatet. Utan att hänvisa till jämförande studier skriver jag att effekten inte synes överstiga den som kan uppnås genom behandling med serotoninåterupptagshämmande läkemedel eller god omvårdnad baserad på en ordentlig analys av patientens funktionshinder.

Det faktum att resultatet av jämförande studier saknas innebär emellertid inte att det är oberättigat att värdera den kliniska nyttan av takrin, som Nils Andreassen och hans nio medarbetare samt Jan Marcusson påstår. Tvärtom är en sådan värdering nödvändig för att skapa en realistisk inställning till preparatets möjligheter att

lindra symtom vid Alzheimers sjukdom.

Efter att ha tagit del av min medicinska kommentar tycks en del av Marcussons kolleger undra om det över huvud taget är meningsfullt att utreda patienter med misstänkt demenssjukdom. Självfallet finns andra motiv för demensutredning [1] än det faktum att takrin har registrerats för symtomatisk behandling av Alzheimers sjukdom.

Mer specifik diagnostik förordas

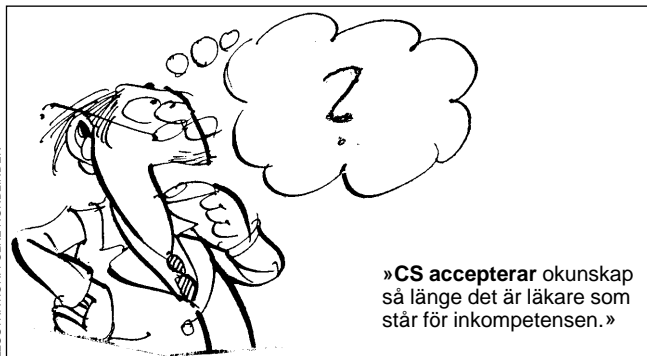
Andreasen förordar en mer specifik Alzheimerdiagnostik för presumtiva takrinpatienter än den som i allmänhet tillämpas [2]. Det är en tydligare rekommendation än vad som framkommer i de svenska riktlinjerna för takrinbehandling [3]. Andreasen anser att det i första hand är patienter med temporoparietala funktionsstörningar som kan förväntas svara på behandlingen. Sådana störningar förekommer hos nästan alla presenila Alzheimerpatienter (endast ca 2–3 procent av totala antalet Alzheimerpatienter) och hos ca 25 procent av patienter med senil demens av Alzheimerstyp [1]. Det betyder att man enligt Andreasens åsikt i första hand bör överväga takrinbehandling för ca 25–30 procent av patienterna med Alzheimers sjukdom. Översatt till svenska förhållanden motsvarar det ca 20 000 patienter (jämfört med ca 65 000 patienter om de mindre specifika Alzheimerkriterierna tillämpas).

Marcusson anger att takrin i den s k 30-veckorsstudien [4] hade effekt i 23–42 procent av fallen jämfört med 17–18 procent för placebo. Den genomsnittliga skillnaden är ca 15 procent vilket ligger nära 10 procent som Davis & Powchick [5] och jag uppfattat vara ett realistiskt mått på andelen patienter (av dem som påbörjar behandling) som kan förväntas ha klinisk nytta av preparatet.

Att institutionalisering kan fördröjas av takrin, som Andreasen, Marcusson och Lindahl anger, är intressant och kan tala för att preparatet är något mer betydelsefullt än vad jag har uppfattat. Det är emellertid inte självklart att senareläggning av tidpunkten för institutionalisering är relaterad till förbättrad livskvalitet, vilket Marcusson klokt påtalar.

Min synpunkt att det inte är klarlagt att livskvaliteten ökar för patienterna som behandlats med takrin grundar sig på att

KORRESPONDENS



endast 2 av 4 livskvalitetmått i 30-veckorsstudien utföll till takrins fördel i den dosgrupp (160 mg/d) som befanns uppvisa den största takrineffekten.

Realistiska förväntningar

Avsikten med min medicinska kommentar har inte varit att avvisa takrin som en möjlighet att ge symtomlindring vid mild till måttlig grad av Alzheimers sjukdom. Vissa patienter med denna sjukdom kan sannolikt ha nytta av behandlingen. Det är inte heller uteslutet att andra patientgrupper kan svara på behandlingen, vilket framgår av min kommentar. Min avsikt är att bidra till att skapa realistiska förväntningar på vad takrin kan åstadkomma. Detta meningsutbyte har förhoppningsvis denna effekt.

Anders Wallin
docent, överläkare,
institutionen för klinisk
neurovetenskap, Mölndals
sjukhus

Litteratur

1. Marcusson J, Blennow K, Skoog I, Wallin A. Demenssjukdomar. Stockholm: Liber Utbildning AB, Almqvist & Wiksell Medicin, 1995.
2. McKann 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 Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
3. 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.
4. 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: 985-30.

5. Davis KL, Powchik P. Tacrine. *Lancet* 1995; 345: 625-30.

Skall okunskap accepteras?

I Läkartidningen 8/96 klagas i ledaren och i en artikel med ordförande Robert Leth över den illvilja mot och det ointresse för medicinsk kompetens som man anser framgår av ett ändringsförslag i Hälso- och sjukvårdslagen. Enligt förslaget skall vem som helst, utan minsta kunskapskrav, kunna vara medicinskt ledningsansvarig chef inom sjukvården. Ett heltokigt förslag!

Inte märkligt då

Den minnesgode kommer ihåg att förbundets centralsstyrelse (CS) 1992 genom Robert Leth, i polemik mot oss i denna tidning, inte fann det märkligt att en chefsöverläkare kunde vara medicinskt ansvarig för specialiteter inom vilka han saknade kompetens. Leth accepterade att t ex en otolog var medicinsk chef för en kvinno-klinik. Han försvarade ledarskap utan kompetens.

Vi anser att det är förbundets insatser då som legitimerat den totala frihet från kompetenskrav som statsmakterna nu vill införa för sjukvården. Lagförslaget är helt i konsekvens med CS' åsikter, som de kom till uttryck genom sin ordförande i debatten med oss och som sedermera icke ändrats. CS accepterar okunskap så länge det är läkare som står för inkompetensen. Ordförande Leths enda egentliga invänd-

ning är att kretsen av okunniga vidgas.

Bara genom att åter stå för professionalism kan CS och förbundet uppfattas som seriöst i sin kritik mot lagförslaget. Man måste inse att det enda vi läkare har att komma med är våra kunskaper och färdigheter, inget annat.

Centralstyrelse och ordförande Robert Leth! Tänk om! Värna om kunskap och kompetens!

Jens J Jörgensen

ordförande för
Jönköpings läns
läkarförening 1985–1996

Johan Fischer

ordförande för
överläkarföreningen
i Jönköpings län 1986–

Replik:

Specialist har även generell kompetens

Johan Fischer och Jens Jörgensen återkommer i en debatt som fördes i flera nummer av Läkartidningen år 1992. Den intresserade läsaren hänvisas till nr 28, 29, 37 och 49/92 för egna studier av vad som har sagts.

Fischer och Jörgensen menar att en specialistkompetent läkare inte har någon kompetens utanför sin egen specialitet och därför inte kan vara chef för en verksamhet som inkluderar något annat medicinskt verksamhetsområde. Konsekvensen måste också bli att en läkare inte kan leda t ex omvårdnad, sjukgymnastik eller psykologverksamhet.

Centralstyrelsen menar däremot att en specialistkompetent läkare också har en generell kompetens, som gör att han eller hon på ett övergripande plan kan leda verksamheten utanför sin egen specialitet.

Det lagförslag som nu lagts ansluter sig närmast till Fischers och Jörgensens filosofi. Den »verksamhetschef» som föreslås är av mycket allmänt slag. Det sägs uttryckligen i lagtexten att chefen får bestämma i enskilda patientärenden endast om han/hon har erfarenhet och kompetens för detta. Tolkar man detta snävt så har man uppnått en reglering enligt Fischers och Jörgensens önskemål.

Robert Leth
förbundsordförande