

KUNSKAPEN HAR ÖKAT NYA PREPARAT PÅ VÄG

Fler och fler drabbas av Alzheimers sjukdom. Emellertid ger denna översikt, som orienterar om ny kunskap, ett visst hopp för framtiden. Nu finns nya behandlingsmöjligheter, och nya läkemedel finns i kliniska studier.

Vid Fifth international conference on Alzheimer's disease and related disorders i Osaka i juli 1996 stod bovin spongiform encefalopati, BSE, i blickpunkten. Professor John Collinge, London, ansåg att frågan huruvida smittämnet kan överföras från kor till människor fortfarande är öppen. Att direkt experimentellt undersöka om det patologiska prionproteinet (PrP^{Sc}) kan överföras från djur till människa är inte möjligt.

Det finns en lovande djurmodell där en transgen mus bär den humana priongenen. Denna mus har inokulerats med humant hjärnextrakt, men hittills har inga möss uttryckt detta protein, dock är längre observationstid nödvändig. Professor Collinge trodde själv att speciesbarriären skulle visa sig vara hög men att en mindre epidemi bland människor var att vänta!

Gen som diagnostiskt stöd

Apolipoprotein E (APOE) är en sårbarhetsgen för Alzheimers sjukdom (AD), och $\epsilon 4$ -allelen ökar risken 3–4 gånger. Vid ett stort konsensusmöte nyligen uttrycktes starka rekommendationer att inte använda APOE-genotypning vid undersökning av symptomfria individer [1]. Professor Allan Roses, Durham, USA, fick motta ett pris för sin

Författare

HANS BASUN

med dr, överläkare

LARS LANNFELT

docent, biträdande överläkare; båda vid Alzheimercentrum, institutionen för klinisk neurovetenskap och allmän medicin, Huddinge sjukhus.

upptäckt att APOE $\epsilon 4$ -allelen är associerad med AD. Han anser att APOE-genotypning vid klinisk undersökning skulle kunna hjälpa att skilja mellan AD ($\epsilon 4$ -bärare) och icke-AD (ej $\epsilon 4$) då patienten redan har demenssymtom.

I den serie av konsekutivt obducerade demenspatienter, som Roses presenterade, hade testet en sensitivitet på 75 procent och en specificitet på 100 procent. En direkt kritik mot studien gällde att det var ovanligt få patienter som representerade andra demenssjukdomar än AD. Det är viktigt att inse att trots att $\epsilon 4$ -allelen är associerad till AD är den inte en markör för vare sig det kliniska syndromet eller den underliggande encefalopatin. Det bör understrykas att genotypning aldrig kan ersätta en noggrann klinisk undersökning, och att det är klokt att ha en avvaktande hållning till APOE-genotypning som diagnosstöd.

Gen påverkar behandlingen av Alzheimer

Vid sent debuterande AD har inga sjukdomsorsakande mutationer hittats. Däremot finns nu ett flertal studier som visat att bärare av $\epsilon 4$ -allelen löper en ökad risk att insjukna i sjukdomen, och att sjukdomsdebuten tidigareläggs [2]. Neuropatologiskt ses en ökad inlagring av amyloid och lägre halter av apoE i hjärnan hos patienter med Alzheimer med $\epsilon 4$.

Bromsmedicin med begränsad effekt

Cognex (tacrin) – en kolinesterashämmare – är det enda läkemedlet i Sverige som registrerats på indikationen AD. Preparatet kan beskrivas som en bromsmedicin, som förlänger tiden till institutionsvård med ett–två år.

Problem med medicinen är dels leverbiverkningarna (transaminasstegringar), som leder till avbrott och kräver regelbundna blodprovstagningar, dels den dåliga effekten av medicineringen för många patienter.

Judes Poirer, Montreal, Kanada, visade hur APOE påverkar de kolinerga neuronerna som är inblandade i minne och inlärning, och som i hög grad är degenererade vid AD.

Kolinacetyltransferasaktiviteten

(ChAT) är mer sänkt hos bärare av $\epsilon 4$ -allelen än hos icke-bärare. I hippocampus och temporalkortex är dessutom antalet nikotinbindningsställen färre hos $\epsilon 4$ -bärare. Dessa personer svarar dessutom ofta sämre eller inte alls på tacrinbehandling. Däremot ses ett dosberoende svar på tacrinbehandling hos icke $\epsilon 4$ -bärare. Det har föreslagits att det ska vara AD-patienter utan $\epsilon 4$ -allel som främst ska komma i fråga för tacrinbehandling. Mot detta talar erfarenheten att patienter med $\epsilon 4$ -allelen i många fall svarar bra på tacrin, enligt professor Agneta Nordberg, sektionen för nikotinforskning, Huddinge sjukhus.

Ökad risk för kvinnor att insjukna

Helt säkerställda riskfaktorer för AD är endast ålder och äftlighet. Professor Albert Hofman, Erasmus University, Rotterdam, visade resultat från Eurodem, en sammanslagning av flera europeiska, epidemiologiska studier. Prevalensen av AD fördubblas vart femte år; svår skallskada är en riskfaktor för att utveckla AD liksom låg utbildning samt att rökning inte skyddar mot AD.

Från Kungsholmsprojektet i Stockholm rapporterades incidensdata som visade en tre gånger så hög risk för äldre kvinnor att insjukna i AD [3].

Betydelsen av vaskulära riskfaktorer för AD underströks i flera undersökningar. Från tidigare svensk forskning vet vi att 60 procent av patienterna med Alzheimer har vitsubstansförändringar av hypoperfusiv-ischemisk natur [4]. I en epidemiologisk studie från Rotterdam hade vaskulära riskfaktorer analyserats på olika sätt, bl a var förekomsten av plack i karotiderna associerad med en ökad risk att insjukna i såväl AD som vaskulär demens. Associationen var starkast hos bärare av $\epsilon 4$ -allelen.

H70-studien i Göteborg har tidigare visat att högt blodtryck (systoliskt och diastoliskt) vid 70 års ålder är associerat med demensutveckling 10–15 år senare [5]. Blodtrycket sjunker dessutom med stigande ålder och förhållandevis mer hos dem som utvecklar demens.

Hjälper östrogener mot AD?

Huruvida östrogenerapi skyddar mot AD har diskuterats länge, och teo- ▶

ANNONS

retiskt finns mycket som talar för att en sådan behandling skulle vara intressant vid AD. Östrogener stimulerar ChAT, skyddar mot neuronal atrofi i CA1-regionen i hippocampus, ökar blodflödet till hjärnan och stimulerar den icke-amyloidogena nedbrytningsvägen av amyloid prekursorproteinet (APP).

Ökad risk för AD hos kvinnor med tidig menopaus (≤ 47 års ålder) samt högre frekvens av östrogenbehandling hos icke-dementa personer rapporterades av Cornelia van Duijn, Erasmus University, Rotterdam. Helt nyligen publicerades en studie där östrogenanvändning hos 1 124 icke-dementa kvinnor undersöktes [6]. Postmenopausal östrogenbehandling leder till en lägre risk att insjukna i AD och förskjuter sjukdomsdebuten. Emellertid har liknande studier inte kunnat visa någon entydigt skyddande effekt av östrogen. Dock måste den lilla men tydliga risk för östrogenbehandlade kvinnor att insjukna i bröstcancer också vägas in.

Flera utvecklingslinjer för läkemedel

Det pågår en intensiv utveckling av nya läkemedel för behandling av AD. Inom en snar framtid kommer vi att få se fler kolinesterashämmare, förhoppningsvis utan de leverbiverkningar som försvarar behandlingen med Cognex.

Andra typer av preparat som anti-inflammatoriska läkemedel har prövats med positiv effekt i kliniska studier. Det finns också andra utvecklingslinjer som ingriper i APP-metabolismen, utsöndringen av β -amyloid och dess fibrillbildning.

Basalforskningen går snabbt framåt

De senaste årens basala forskning kring etiologi och patogenes vid AD har funnit att amyloiden är viktig vid sjukdomens initiering. Denna s k amyloidhypotes vann sitt starkaste stöd då det kunde visas att mutationer i amyloidgenen på kromosom 21 orsakade AD genom att leda till ökat utsläpp från cellerna av två former av β -amyloidpeptiden, 40 och 42 aminosyrarester långa. Sommaren 1995 hittades andra gener med sjukdomsorsakande mutationer på kromosom 1 och 14. Generna har fått namnen presenilin 2 respektive 1. Tillsammans med APP-mutationerna torde de bidra till hälften av alla Alzheimerfall med tidig debut (yngre än 60 år). Gemensamt för mutationerna i amyloid- och presenilingenerna är att de leder till en ökad inlagring i hjärnan av den längre β -amyloidpeptiden ($A\beta$ 42) och till en ökad produktion av $A\beta$ 42 i fibroblaster samt i transgena musmodeller. Dessutom kan denna ökning hos en del patienter mätas i plasma med känsliga

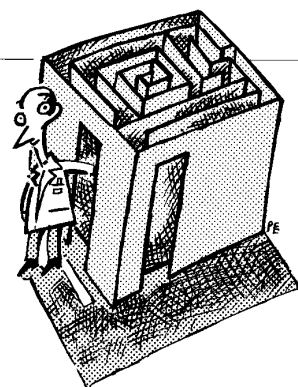
mätmetoder som ännu ej är kommersiellt tillgängliga [7, 8].

Sammanfattning

Alzheimers sjukdom, AD, är den vanligaste demenssjukdomen och leder till ett svårt lidande för patienter och anhöriga samt en hög kostnad för samhället. Kunskapen om sjukdomens genetiska bakgrund och om andra riskfaktorer har ökat de senaste åren. Vintern 1995 introducerades det första läkemedlet mot sjukdomen i Sverige, och flera preparat finns nu i kliniska studier. Trots det ökade antalet fall av AD till följd av sjukdomens åldersassociation finns anledning till visst hopp för framtiden.

Referenser

1. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 347: 1091-5.
2. Lannfelt L, Basun H, Winblad B. Alzheimers sjukdom: Starkt samband mellan apolipoprotein E och sjukdomsutveckling. *Läkartidningen* 1994; 91: 371-2.
3. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease. Incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1996; in press.
4. Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of Alzheimer type. *Ann Neurol* 1986; 19: 253-62.
5. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
6. Tang, MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32.
7. Lannfelt L, Jensen M, Froelich S, Näslund J, Nordstedt C, Basun H. Modellsystem i cellkultur visar patogena processer. *Biochemisk diagnostik vid Alzheimerdemens. Läkartidningen* 1996; 93: 2326-31.
8. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N et al. Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Med* 1996; 2: 864-9.



**enligt
min
erfarenhet**

Läkartidningens serie 1990-1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19