

Vårt ge symtomlindrande läkemedel vid Alzheimers sjukdom



AGNETA NORDBERG, professor, överläkare, geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge agneta.nordberg@neurotec.ki.se
MARIA ERIKSDOTTER-JÖNHAGEN, docent, överläkare, geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
ANITA GARLIND, docent, överläkare, Södra Stockholms geriatriska klinik, Dalens sjukhus, Stockholm
MICHAELA GRUT, med dr, överläkare, Danderydsgeriatriken, Danderyds sjukhus, Stockholm
YVONNE FREUND-LEVI, överläkare, geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Huddinge
CHRISTEL CORNELIUS, med dr, överläkare, geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
ANNA EKSTRÖM, leg apotekare, expeditiosapoteket Södersjukhuset, Stockholm
JOHAN FASTBOM, docent, överläkare, Aging Research Center, Äldrecentrum, Stockholm
MARIE SEDVALL, leg läkare, specialist i geriatrik och allmänmedicin, Husläkarmottagningen Benedich & Björk, Stockholm
MATTI VIITANEN, professor, överläkare, geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

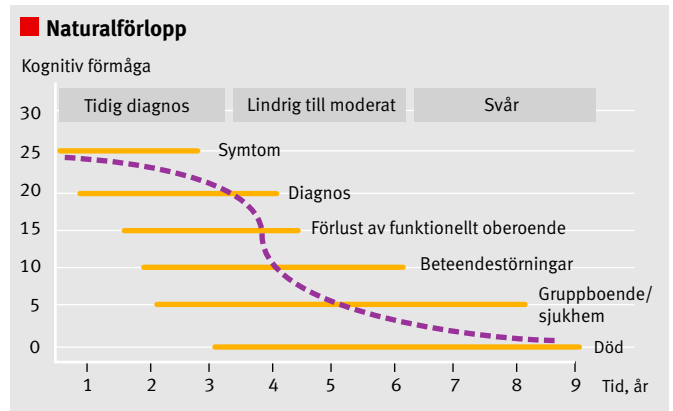
Omkring 90 000 individer i Sverige lider av Alzheimers sjukdom, som är den vanligaste formen av demenssjukdom. Av dessa är ca 10 000 under 65 år, vilket kan jämföras med hälften av det totala antalet parkinsonsjuka i Sverige. Antalet alzheimerpatienter beräknas öka i Sverige till nästan det dubbla år 2050, dvs till 170 000 individer. Detta ställer stora krav på samhället, som drabbas av höga vårdkostnader. Merparten av kostnaderna för demenssjukdomar i Sverige idag (40 miljarder kronor) utgörs av vårdkostnader, medan läkemedelskostnader utgör en ringa del (1,5 procent). Cirka 24 000 av totalt 90 000 patienter med Alzheimers sjukdom uppskattas erhålla behandling med kolinesterashämmare, medan ca 3 000 behandlas med memantin. Läkemedelskostnaderna uppgick till ca 320 miljoner kronor år 2004 (Apotekens förskrivningsstatistik).

Det finns en stark önskan, inte minst hos dem som drabbas av sjukdomen, att få tillgång till läkemedel som inte bara har en kortvarig symtomatisk effekt utan också radikalt kan påverka symtom och sjukdomsförlopp och leda till en god livskvalitet. Vi kan inte längre blunda för att demenssjukdomarna tillhör våra stora folksjukdomar.

Symtom och förlopp

Alzheimers sjukdom är en kronisk, progressiv sjukdom som kan pågå i tio år eller mer och vars naturalförlopp är väl dokumenterat (Figur 1). Förloppet är smygande med progressiv nedgång av kognitiva funktioner, såsom minnesstörning, koncentrationsvårigheter, försämring av visuospatiala funktioner m fl högre kortikala funktioner. Även personlighetsförändringar och beteendestörningar inklusive paranoida vanföreställningar, hallucinationer, nedstämdhet och oro är vanligt. I slutstadiet har patienten helt förlorat sin autonomi.

Som framgår av Figur 1 varierar naturalförloppet mycket mellan olika patienter, och det kan vara svårt att initialt förut säga och bedöma sjukdomsprogressen. Den stora individuella variationen i symtom och sjukdomsprogress försvårar även utvärdering av behandlingseffekter. Det är viktigt att läkare och



Figur 1. Alzheimers sjukdom. Stor variation föreligger mellan olika individer i naturalförloppet. Kognitiv förmåga mätt med Mini-mental test (MMSE).

annan sjukvårdspersonal är medvetna om att symtomen vid lindrig Alzheimers sjukdom skiljer sig påtagligt från dem vid svåra stadier.

Trots de senaste årens ökade kunskap och förståelse kvarstår hos många föreställningen att Alzheimers sjukdom är synonym med obefintligt minne, avsaknad av kommunikativ förmåga, rastlöshet, vandrande och ropande, dvs symtom som kan ses i sena stadier. Patienter i ett tidigt skede av Alzheimers sjukdom uppvisar lindrig minnessvikt och ofta nedsatt initiativförmåga men klarar att ta hand om sig själva, och de kan i vissa fall till och med utföra ett lättare yrkesarbete. Det tar ofta många år för en patient med lindrig Alzheimers sjukdom att försämrats till den svåra fasen.

Histopatologiska och neurokemiska förändringar

Det är 100 år sedan den tyske läkaren Alois Alzheimer hos en 51-årig kvinna, Auguste D, beskrev den för sjukdomen klassiska sjukdomsutvecklingen samt de karakteristiska histopatologiska kännetecknen med amyloida plack (betaamyloid) och neurofibrillära nystan (tau-protein). Vår kunskap har under sena-

SAMMANFATTAT

Demenssjukdomar utgör en av våra stora folksjukdomar, och Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen. **Alzheimers sjukdom** karaktäriseras av en flerårig, pågående sjukdomsprocess med inlagring i hjärnan av amyloidplack, neurofibrillära nystan och störningar i signalsubstansernas funktion, vilket leder till påverkan på minnesfunktionen. **Behandlingen idag** är symto-

matisk, någon bot finns inte. **Kolinesterashämmare** rekommenderas vid lindrig/moderat Alzheimers sjukdom och memantin vid svår Alzheimers sjukdom. **Stabilisering** av kognitiva funktioner för en tidsperiod utgör en behandlingseffekt. **Morgondagens** behandlingsstrategier inriktas på att reducera amyloidhalter och neuropatologi i hjärnan hos alzheimerpatienter.

re är påtagligt ökat rörande riskfaktorer, etiologi och bakomliggande patofysiologiska skeenden vid Alzheimers sjukdom [1]. Postmortala studier har visat att inlagringen av amyloid och neurofibrillära nystan i hjärnan sker successivt under många år [2]. Idag kan vi mäta förekomsten av amyloid i hjärnan hos levande patienter med hjälp av positronkamera [3, 4]. Förutom förekomst av amyloida plack och neurofibrillära nystan framstår det alltmer klart att ett flertal andra processer initieras i hjärnan [5], såsom oxidativa stress-reaktioner, inflammatoriska processer och aktivering av mikroglia, vilket påverkar signalsubstansernas, framförallt acetylkolinets, funktion och leder till kognitiv störning (Figur 2).

Dagens behandling

Dagens behandling av Alzheimers sjukdom är symtomatisk. Någon botande behandling finns ännu inte. Sedan mitten av 1990-talet finns i Sverige registrerat en grupp läkemedel (kolinesterashämmare) som hämmar enzymet acetylkolinesteras i hjärnan och därmed upprätthåller nivån av acetylkolin i synapsen. Detta underlättar signalöverföringen, vilket i sin tur leder till förbättrad kognition. Prekliniska data antyder att dessa läkemedel även kan ha möjliga neuroprotektiva effekter [6].

Funktionella studier av hjärnan hos alzheimerpatienter visar att behandling med kolinesterashämmare initialt leder till ökad glukosmetabolism och ökat blodflöde, vilket korrelerar med förbättrad kognitiv funktion [7, 8]. På längre sikt (ett år eller mer) ses en stabilisering av såväl glukosmetabolism, blodflöde och nikotinreceptorer som kognitiva funktioner jämfört med obehandlade alzheimerpatienter, som uppvisar progression av sjukdomen [8-10].

Läkemedelsverket rekommenderar kolinesterashämmare vid lindrig till medelsvår Alzheimers sjukdom. I rekommendationerna framgår även hur utvärdering av insatt kolinesterashämmarbehandling skall ske [11].

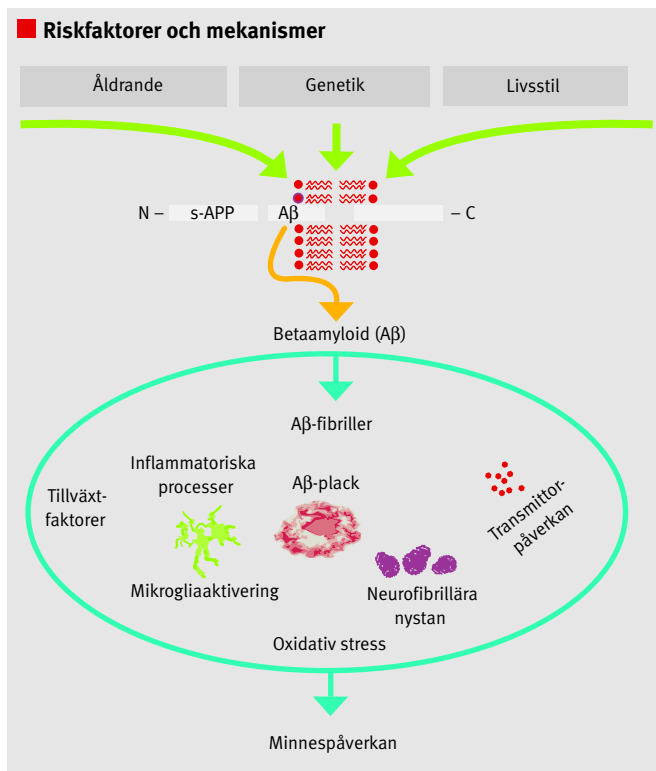
Sedan några år finns glutamatreceptorantagonisten memantin [12] godkänd för behandling av patienter med svår Alzheimers sjukdom. En studie har visat att vid avtagande effekt vid behandling med kolinesterashämmare kan tillägg av memantin ge viss positiv klinisk effekt [13]. Förekomst av beteendestörningar (s k BPSD, beteende och psykologiska symtom vid demens) är vanligt i senare stadium av sjukdomen. Vid allvarliga orostillstånd kan försiktig behandling med lågdosneuroleptika respektive antidepressiva vara motiverad som tillägg till kolinesterashämmarbehandling.

Kolinesterashämmare har en plats i behandlingen

Under det senaste året har det förts en debatt i dagspressen om bristen på effekt av kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom. I denna debatt har på ett olyckligt sätt en sammanblandning skett vad gäller symtomlindrande effekter och effekter på sjukdomsförloppet. I samtliga randomiserade kliniska prövningar som gjorts av kolinesterashämmare på patienter med Alzheimers sjukdom har man i kognitiva test kunnat påvisa positiva symtomatiska effekter jämfört med placebo i 6-månaders studier [14, 15] och i 1-års studier [16, 17].

Cochraneinstitutet har också utvärderat randomiserade behandlingsstudier med kolinesterashämmare (på minst 11 000 patienter) och dragit slutsatsen att signifikant förbättring/stabilisering av kognition, ADL och beteende föreligger efter sex månader [18-20].

En omtalad studie av långtidsbehandling med kolinesterashämmare publicerad i Lancet 2004 visade ingen påverkan på behovet av institutionsvård hos en grupp av alzheimerpatienter med lindrig till moderat form av sjukdomen jämfört med en placebobehandlad kontrollgrupp [21]. I denna studie randomi-



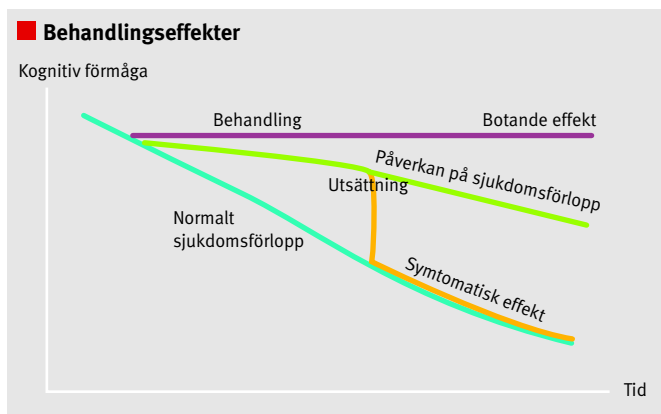
Figur 2. Riskfaktorer och patofysiologiska och neurokemiska mekanismer som leder till minnesstörning vid Alzheimers sjukdom. s-APP= amyloidprekursorprotein. Patologisk nedbrytning av APP leder till bildning av betaamyloid (Aβ) som fibrilleras och bildar amyloida plack.

serades enbart 568 patienter, av ursprungligen planerade 3 000, till behandling med kolinesterashämmaren donepezil eller placebo under tre år. Värdet av studien begränsas dock av följande:

- Inklusionskriteriet var icke (sic!) förväntad effekt av kolinesterashämmare hos patienten.
- På grund av ofullständig utredning (bl a utfördes ingen dattortografi eller motsvarande undersökning) visade sig 30-40 procent av patienterna ha vaskulär demens, Parkinsons sjukdom eller psykosjukdom. 50 procent av patienterna hade haft hjärtinfarkt eller annan hjärtsjukdom.
- Patienterna som inkluderades var i stadier av såväl lindrig som moderat Alzheimers sjukdom. Detta gör dem till en kognitivt icke-homogen grupp, vilket också gör slutsatserna svårvärderade, eftersom patienterna kan förväntas uppvisa olika lång tid till behov av institutionsvård.

Det bör också noteras att man under varje behandlingsår gjorde en utsättning av donepezil under 4-6 veckor. Rainer och medarbetare [22] har tidigare visat att patienter efter 6-7 veckor av utsättning av kolinesterashämmare försämrades och efter återinsättning av läkemedlet inte uppnådde tidigare kognitiv nivå. Detta är också en välkänd klinisk erfarenhet, som utgör en skillnad mellan läkemedel med symtomlindrande effekt och läkemedel som kan påverka en neurodegenerativ process (Figur 3). Detta faktum kan också delvis förklara att bortfallet av patienter i Lancet-studien var 75 procent efter två år, ett bortfall som utgjorde en större andel av patienterna än den andel som behövde institutionsvård.

Det är också viktigt att notera att resultaten av Lancet-studien visade en positiv effekt på kognitiv förmåga - helt i paritet



Figur 3. Effekter av olika typer av behandling vid Alzheimers sjukdom. Figuren visar sjukdomens naturligförlopp, som karakteriseras av en smygande, långsam försämring. Botande effekt innebär att behandling leder till frånvaro av försämring. Symtomatisk effekt leder till stabilisering och mindre grad av försämring än vid naturligförloppet. Vid utsättning av symtomatisk behandling försämras patienten och övergår till det sjukdomstillstånd patienten skulle haft om denne inte erhållit behandling. Vid utsättning av läkemedel med neuroprotektiv effekt ses inte samma dramatiska försämring som vid utsättning av läkemedel med symtomatisk effekt.

med vad som observerats i tidigare kliniska studier med kolinesterashämmare [20]. Detta faktum har helt kommit bort i debatten.

Symtomlindrande behandling bör ges

Många patienter med Alzheimers sjukdom idag uppvisar tämligen lindriga symptom, bor hemma och är ännu långt ifrån i behov av institutionsvård. Dock märker de och deras anhöriga att den kognitiva förmågan successivt försämras, vilket ofta leder till depression.

Vi anser på basen av många års studier och lång klinisk erfarenhet att patienter med Alzheimers sjukdom skall erbjudas tillgänglig symtomlindrande behandling i väntan på botande terapi. En stabilisering av kognitiva funktioner utgör en behandlingseffekt. Följaktligen försämras patientens kliniska tillstånd vid utsättning av läkemedlet (Figur 3).

Framtida behandling

Vi förväntar oss att nu rådande behandling vid Alzheimers sjukdom kommer att följas av nya läkemedel, som sannolikt på ett påtagligt sätt kan påverka sjukdomsprogressen och kanske till och med förhindra sjukdomsdebuten [23]. Det pågår för närvarande en mycket intensiv forskning inom detta område.

Många olika behandlingsstrategier prövas i experimentella cellodlings- och djurmodeller. Förhoppningen är att strategier kan överföras till kliniska behandlingsstudier på patienter. Exempelvis har epidemiologiska studier antytt att långvarigt intag av ett flertal läkemedel, såsom antiinflammatoriska läkemedel [24], kolesterolslänkande läkemedel [25] och antioxidantia, skulle kunna minska risken för att drabbas av Alzheimers sjukdom senare i livet.

Även om behandlingsstudier av alzheimerspatienter med dessa substanser hittills inte varit positiva pågår forskning för att undersöka huruvida denna kunskap kan utnyttjas vid utvecklandet av nya läkemedel mot Alzheimers sjukdom. Morgondagens terapi kan även komma att innefatta läkemedel som reducerar mängden av tau och amyloid i hjärnan. Immuniseringsförsök för att reducera amyloidhalter i hjärnan har redan inletts på alzheimerspatienter, och trots observerade biverkningar i

form av hjärninflammation [26] är förhoppningen att fortsatta immuniseringsförsök skall visa positiva effekter hos alzheimerspatienter. Tillväxtfaktorer är också en ny, intressant kandidat för behandling.

Avgörande för en framgångsrik behandling kommer att vara tillgången till tidiga diagnostiska redskap liksom möjligheten att identifiera riskgrupper som bör erhålla tidig och kanske preventiv behandling.

Ett stort forskningsprojekt »Swedish Brain Power« (www.swedishbrainpower.se) har nyligen initierats genom en gemensam satsning från ett flertal forskningsstiftelser i Sverige. Det är en stark förhoppning att denna satsning kommer att leda till en påtaglig och snabb utveckling i Sverige rörande möjligheten till tidig diagnostik och behandling av en så vanlig neurodegenerativ sjukdom som Alzheimers sjukdom.

■ AN, ME-J, MG, YF-L, CC, AE, JF, MS och MV är läkemedelssakkunniga (LÅKSAK), expertgrupp för geriatriska sjukdomar, Stockholm.

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

- Gustafson L, Brun A. Alzheimers sjukdom – en snart hundraårig historia. *Läkertidningen* 2004;101: 4125-6, 4129-32.
- Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S85-8.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-19.
- Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:519-27.
- Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004;430:631-9.
- Francis P, Nordberg A, Arnold S. A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection: do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:104-11.
- Nordberg A. The effect of cholinesterase inhibitors studied with brain imaging. In: Giacobini E, editor. *Cholinesterase and cholinesterase inhibitors*. London: Martin Dunitz; 2000. p. 237-47.
- Nordberg A, Stefanova E, Darreh-Shori T, Wall A. Butyrylcholinesterase, studies with brain imaging. In: Giacobini E, editor. *Butyrylcholinesterase: its function and its inhibitors*. London: Martin Dunitz; 2003. p. 91-100.
- Stefanova E, Blennow K, Almkvist O, Hellström-Lindahl E, Nordberg A. Cerebral glucose metabolism, cerebrospinal fluid-beta-amyloid1-42 (CSF-Abeta42), tau and apolipoprotein E genotype in long-term rivastigmine and tacrine treated Alzheimer disease (AD) patients. *Neurosci Lett* 2003;338:159-63.
- Stefanova E, Wall A, Almkvist O, Nilsson A, Forsberg A, Långström B, Nordberg A. Longitudinal PET evaluation of cerebral glucose metabolism in rivastigmine treated patients with mild Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2005;113: 205-18.
- Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom. Uppsala: Läkemedelsverket; 2002. Information från Läkemedelsverket 7/8.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
- Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001747.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovividou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001191.
- Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001190.
- Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
- Rainer M, Mucke HA, Kruger-Rainer C, Kraxberger E, Haushofer M, Jellinger KA. Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors versus nootropics. *J Neural Transm* 2001;108:1327-33.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;351:56-67.

