

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Specifikke lægemidler mod Alzheimers sygdom

Af Stig Ejdrup Andersen*

Donepezil blev markedsført i 1997 som det første specifikke lægemiddel mod Alzheimers sygdom (AD), og siden fulgte to andre acetylkolinesterasehæmmere (rivastigmin, galantamin) og en såkaldt NMDA (N-metyl-D-aspartat)-antagonist (memantin). Acetylkolinesterasehæmmerne (AChEI) er registreret til patienter med let til moderat/svær demens, og memantin til moderat til svær demens.

I 2005 oversteg forbruget af demensmidler 90 mio. kroner, og der forbruges 3,5 mio. definerede døgndoser (DDD) AChEI og 469.000 DDD memantin i Danmark (www.laegemiddelstyrelsen.dk).

Effekt målt på mange forskellige skalaer

Demensmidlerne har været afprøvet i en række firmasponsorerede studier, primært for at opnå markedsførings-tilladelse og ikke for at vejlede klinisk praksis. De fleste studier har været op til et halvt år, og nogle af studiernes metodologiske kvalitet har været kritiseret for bl.a. manglende korrektion for multipel testning og eksklusion af patienter efter randomisering.

AD er karakteriseret af et progressivt tab af funktioner, bl.a. hukommelse, sprog, praktiske færdigheder, opmærksomhed og orienteringsevne.

Intet effektmål kan dække dette brogede symptombillede, og der er endnu ikke etableret en standardmetode til at evaluere effekten af medikamentel demensbehandling, men for at give markedsføringstilladelse kræver myndighederne bl.a. effekt på et kognitivt og et global effektmål.

At give en kortfattet, samlet oversigt over effekten af demensbehandling er svært, bl.a. fordi effekten i de kliniske studier har været målt ved kombinationer af mere end 25 skalaer. Mange af skalaerne måler flere forskellige praktiske og kognitive domæner samtidigt (multidimensionale), og for de flestes vedkommende vides det ikke, i hvilken grad en statistisk signifikant ændring afspejler klinisk interessante forskelle. I de følgende afsnit beskrives demensmidlernes effekt målt på de hyppigst brugte skalaer.

Global funktion

CIBIC+ (Clinician's Interview-based Impression of Changes – plus Caregiver Interview) baseres på et struktureret interview med både patient og personale. Ud over en generel vurdering vurderes kognition, adfærd og daglige aktiviteter. Ændring fra baseline scores fra 1 (meget stor forbedring) til 7 (meget stor forværring), 4 angiver ingen ændring. Selvom skalaen er ordinal, opgives resultater alligevel ofte som forskel i gennemsnits-score. Hos den enkelte patient angiver

en ændring på 1 i forhold til udgangspunktet en klinisk mærkbar forandring, og seks måneders behandling med AChEI giver en gennemsnitlig forskel til placebo på mindre end 0,5 points.

Den nyeste metaanalyse inkluderer alle tre AChEI og viser, at 24 % i AChEI grupperne mod 17 % i placebo-gruppen opnår en forbedring på CIBIC+ efter godt 6 måneders behandling (ARR 7 %), hvilket giver numbers needed to treat (NNT) for en forbedring på 14. NNT for opnåelse af forbedring eller stabilisering var 7. En anden metaanalyse gav tilsvarende NNT for en forbedring på CIBIC+ eller CGI på 12 (9-16).

Et halvt års behandling med 20 mg memantin per dag ved moderat til svær AD reducerer den gennemsnitlige CIBIC+ score 0,28 mere end placebo. Ved mild til moderat AD var forskellen CIBIC+ 0,13.

CDR-SB (Clinical Dementia Rating scale – Sum of Boxes) bygger på et semistruktureret interview med patienten og en anden informant samt kognitive tests inden for 6 områder (hukommelse, orientering, dømmekraft og problemløsning, sociale aktiviteter, husholdning og fritidsinteresser samt personlig pleje) og scores fra 0 (normal funktion og kognition) til 18 (svære deficit). Efter 24 ugers behandling med donepezil var CDR-SB 0,5 til 0,6 points mindre end placebo.

* Klinisk Farmakologisk Enhed, Bispebjerg Hospital, Region Hovedstaden.

Kognition

ADAS-cog skalaen (*Alzheimers Disease Assessment Scale – Cognitive section*), som har været det primære effektmål i mange kliniske afprøvninger, består af 11 tests inden for fire symptomområder: hukommelse, orientering, sprog og praksis og scores fra 0 (bedst) til 70 (værst). Skalaen er en af de få, hvor der er et bud på en mindste relevant forskel, idet en forskel på 3-4 antages lige netop at have klinisk betydning. Flere metaanalyser viser, at efter seks måneder er den gennemsnitlige forskel mellem AchEI og placebo på 1,5 til 4, og NNT for en 4 points forbedring på ADAS-Cog er 10 (8-15).

MMSE (*Mini-Mental State Examination*) omfatter et kort, struktureret interview med patienten inden for 7 områder (orientering i tid og sted, korttidshukommelse, opmærksomhed og koncentration, langtidshukommelse, sprog samt visuel konstruktion). Skalaen, som er bedst egnet til screening og stadietinddeling og mindre egnet til at registrere kognitive ændringer, anvendes ofte som sekundært effektmål. MMSE scores fra 0 til 30; en score under 23 tyder på demens, mens scores under 11-12 ses ved svær demens. Efter seks måneders behandling med AchEI er MMSE gennemsnitligt 1,37 (1,13-1,61) højere end placebo.

SIB (*Severe Impairment Battery*) omfatter tests inden for 6 områder (opmærksomhed, orientering, sprog, hukommelse, visio-perceptive evner, konstruktionsevne) og en vurdering af praktiske færdigheder, orientering mod eget navn samt sociale færdigheder. SIB scores fra 0 (værst) til 100 (bedst). Sammenlignet med placebo havde et halvt års behandling med 20 mg memantin per dag hos patienter med moderat til svær AD en effekt på 2,97 på SIB-skalaen, men effekten var ikke konsistent.

Adfærd og sindsstemning

NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) bygger på et struktureret interview med patientens pårørende/plejer om adfærdsforstyrrelser. Forstyrrelsernes hyppighed, alvorlighed og belastningen for pårørende/plejer registreres og

scores samlet fra 0 til 144 (sværeste forstyrrelser). Efter 6 måneder var NPI 2,76 points lavere ved memantin end placebo, og i en anden metaanalyse var NPI 2,44 (0,76-4,12) points lavere ved AchEI end placebo.

Aktiviteter i dagliglivet

ADFACS (*Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale*) baseres på et struktureret interview med både patienten og dennes plejer om basal og instrumentel daglig aktivitet og scores fra 0 til 54 (størst forringelse). Efter tolv ugers behandling med 10 mg donepezil daglig var ADFACS gennemsnitlig 0,91 points lavere end placebo, og efter 20 ugers behandling med galantamin 16 og 24 mg var ADFACS gennemsnitlig 3,1 hhv. 2,3 points lavere end placebo. 54 ugers behandling med donepezil gav en forskel til placebo på 1,52 points (0,63-2,41) og udskød også den mediane tid til klinisk evident fald i funktionsniveauet fra 208 til 357 dage (defineret som et fald på mindst 1 point på ADFACS basal eller instrumental eller en stigning i global CDR på mindst 1 point).

DAD (*Disability Assessment for Dementia*) bygger på et struktureret interview med patientens plejer om basal og instrumentelle daglige funktioner, såsom hygiejne, påklædning, spisning, indkøb og håndtering af medicin. DAD scores fra 0 (størst forringelse) til 100. 12 ugers behandling med donepezil eller galantamin gav et fald i DAD, som var 6 hhv. 4,1 mindre end placebo, mens 24 ugers behandling med donepezil gav en forskel til placebo på 9,25. I en metaanalyse var den gennemsnitlige forskel mellem AchEI og placebo på 4,39 (1,96-6,81).

Livskvalitet

QoL (*Quality of Life in Dementia*) bygger på et interview med patient og plejer inden for syv områder, bl.a. fritidsaktiviteter, spisning, søvn og sociale kontakter og kan vurderes fra både patientens og plejerens perspektiv. Hvert område scores fra 0 til 50 (højest mulige score). Få studier har vurderet livskvalitet med QoL. Skalaen er ikke valideret til brug ved AD og skal fortolkes med forsigtighed.

Effekt på livskvalitet i både AchEI og placebogruppens favør har været rapporteret.

Institutionsanbringelse

Det er endnu ikke dokumenteret i en randomiseret klinisk undersøgelse, at medikamentel AD-behandling udskyder institutionsanbringelse. I det placebo-kontrollerede AD2000 studie ændrede donepezil ikke tiden til plejehjemsanbringelse eller sygdomsprogression, men bl.a. metodeproblemer og problemer ved gennemførelsen gør studiet inkonklusivt.

En ublind, ikke-randomiseret opfølgning på tre kliniske studier har antydnet, at behandling med donepezil udskyder institutionsanbringelse. Hele 17,5 måneder var forskellen på sufficent behandlede patienter og patienter, som havde fået mindre end 5 mg donepezil per dag i studieperioden og ikke var fortsat i det ublindede studie. Men bl.a. risikoen for observatørbias gør, at resultatet kun er hypotesedannende.

Plejetynge

Effekten af donepezil på plejetynge blev rapporteret i en placebokontrolleret undersøgelse, som viste, at mens donepezilbehandlede patienter krævede gradvis mindre assistance til daglige aktiviteter, krævede de placebo-behandlede patienter mere tid. Efter 24 uger var forskellen 52,4 minutter per dag (-119 til 14 min per dag).

Langtidseffekter

Behandlingsvarigheden er fortsat ikke fastlagt. Kun tre randomiserede, kontrollerede studier har været ét år eller mere. Et 54 ugers placebokontrolleret studie viste, at donepezil udskød den mediane tid til klinisk evident fald i funktionsniveauet med ca. 5 måneder, men var ledsaget af en øget forekomst af gastrointestinale bivirkninger og urinvejsinfektioner.

Et andet studie viste, at et års behandling med donepezil øgede den gennemsnitlige GBS (Gottfries-Bråne Score) med 7,3 mod 13,5 i placebo-gruppen. I alt oplevede 82 % donepezil- og 76 % placebo-behandlede bivirkninger, og 25 % hhv. 14 % mindst

én alvorlig bivirkning. Ud over gastro-intestinale bivirkninger var depression, angst, insomnia, svimmelhed og træthed hyppigere ved donepezil.

Sikkerhed og tolerabilitet

AchEI giver dosisafhængige gastro-intestinale bivirkninger, bl.a. anoreksi, kvalme, opkastning og diaré, som optræder hos op til 10 % af patienterne, og er den væsentligste årsag til behandlingsophør. Søvnforstyrrelser, svimmelhed, hovedpine, muskelkramper og urininkontinens ses hos et par procent af patienterne. AchEI er tilbøjelige til at nedsætte hjerterefrekvensen og kan forårsage arytmi og hypotension.

En metaanalyse viste, at gennemsnitlig havde 72 % (AchEI) mod 57 % (placebo) en eller flere bivirkninger. I alt faldt 10-20 % fra i placebogrupperne i de kliniske studier. Samme frafaldsrate sås ved donepezil og lave doser rivastigmin og galantamin, mens høje doser rivastigmin og galantamin øgede frafaldet (OR (= Odds Ratio) 2,87 hhv. 3,14). I en anden metaanalyse var frafaldet 29 % (AchEI) mod 18 % (placebo) (OR 1,76 (1,54-2,02)). Fræfald pga. bivirkninger var også lavere i placebogruppen (8 % vs. 18 %, OR 2,32 (1,95-2,76)).

Ud fra 14 studier af AchEI kunne numbers needed to harm (NNH) for bivirkninger beregnes til NNH=12 (10-18), mens NNH for patienter, som faldt fra pga. bivirkninger var NNH=16 (13-19).

Memantin har en anderledes bivirkningsprofil, og i de kliniske studier optræder hypertension, hallucinationer, agitation, træthed, svimmelhed, hovedpine og hoste hos et par procent af patienterne. I tre kliniske studier af memantin til moderat til svært demente patienter faldt færre fra i memantin-gruppen end i placebogruppen (20 vs. 28 %).

Interaktioner

Interaktioner mellem demensmidlerne og andre lægemidler er relativt dårligt belyst, og der er kun beskrevet få klinisk betydnende interaktioner.

AchEI interagerer med kolinerge og antikolinerge lægemidler, fx urolo-

giske spasmolytika, antikolinerge parkinsonmidler og antikolinerge astma-midler. I sjældne tilfælde kan AchEI inducere eller forværre parkinsonsymptomer, og der er beskrevet flere tilfælde af alvorligt ekstrapyramidalt syndrom ved kombination af risperidon og donepezil. Pga. den kolinerge virkning øger AchEI risikoen for synkope og kardial arytmi i kombination med lægemidler, som nedsætter hjerterefrekvensen, samt i kombination med lægemidler, der påvirker hjertets ledningssystem, fx diltiazem.

Ud fra memantins virkningsmekanisme tilrådes forsigtighed ved samtidig behandling med levodopa, dopaminantagonister og antikolinerge lægemidler.

Diskussion

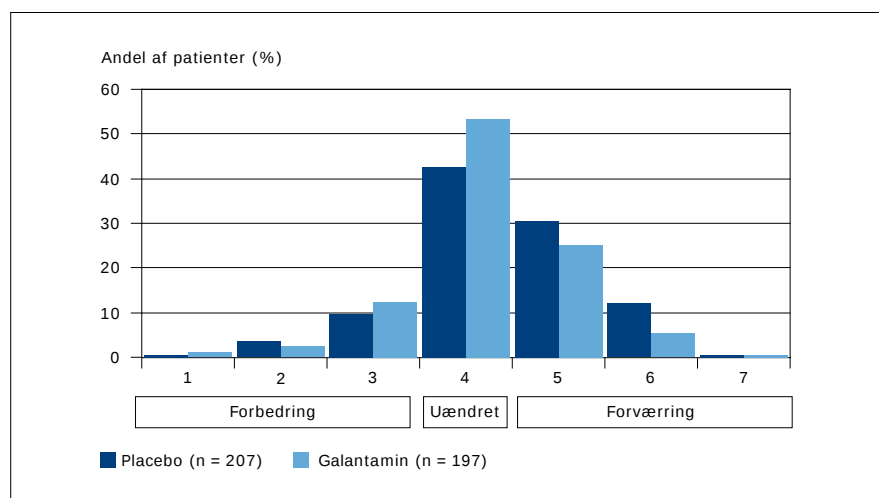
De hidtidige undersøgelser af AchEI ved let til moderat AD og af memantin ved moderat til svær AD har vist en beskedent, men konsistent og statistisk signifikant effekt på især kognitive og globale mål. Effekten varierer meget patienterne imellem; nogle placebobehandlede patienter har effekt, mens nogle af de aktivt behandlede forværres trods behandlingen. Resultaterne fra de kliniske studier sammenfattes måske bedst på denne måde: Få patienter har en klar klinisk effekt, som kan fastholdes over mindst 6 måneder, nogle vil fortsat

forværres, mens de fleste vil få et mere uklart og tvivlsomt respons (Figur 1).

Resultaterne kan kun med forsigtighed overføres til en klinisk AD-population, idet mange studier ekskluderede patienter med komorbiditet, som er hyppig blandt AD-patienter. Det er også fortsat uafklaret, om medikamentel demensbehandling for-sinker institutionsanbringelse eller øger livskvaliteten. Endvidere er langtids-effekt og bivirkninger stadig dårligt belyst.

AchEI og memantin, som fortsat er eneste bud på en specifik medikamentel AD-behandling, forsinket symptomerne i en periode, men påvirker ikke de tilgrundliggende strukturelle forandringer i hjernen. I mangel på præparater, som kan forebygge, helbrede eller vende sygdomsudviklingen bliver målet for medikamentel AD-behandling at bevare kognitive og funktionelle evner, minimere adfærdsforsstyrrelser og nedsætte progressionen uden at belaste patienten unødigt med bivirkninger.

AD er en uafvendeligt progredierende, neurodegenerativ sygdom, og derfor kan kortvarig stabilisering eller mindsket progressionshastighed være klinisk relevant. Men tager man den marginale effekt og hyppigheden af bivirkninger i betragtning, så bliver det ekstra betydningsfuldt, at lægen er i stand til at balancere effekt og bi-



Figur 1. Fordeling på CIBIC+ efter 6 måneders behandling med placebo eller galantamin 32 mg daglig i et randomiseret, dobbeltblindet studie. Forbedring sås hos 16 % af de galantaminbehandlede mod 14 % af de placebobehandlede patienter. Forværring sås hos 31 % hhv. 43 %, mens tilstanden var uændret hos 53 % hhv. 43 %. Få patienter fik altså en klar klinisk effekt, flere forværredes fortsat, men hos de fleste opnåedes en (midlertidig) opbremsning i symptomudviklingen.

virksomheder hos den enkelte patient og evt. afbryde behandlingen. Derfor bør behandlingen følges tæt, første gang efter ca. 3 måneder, derefter hvert halve år, og behandlingseffekten bør vurderes i lyset af den forventede sygdomsudvikling uden behandling. Behandlere og patienter har ofte forskellige forventninger og vurderer behandlingseffekter meget forskelligt, hvorfor man ved opfølgning af behandlingen bør lægge vægt på, om behandlingen har haft effekt på de symptomer, som patienten eller de pårørende finder mest generende.

De tre AchEI har en lidt forskellig kinetik og bivirkninger, men ingen klinisk relevante effektforskelle er endnu påvist. Antallet af direkte sammenligninger er dog få. Bivirkninger bliver dermed eneste indikation for præparatskifte, og for at forebygge bivirkninger i forbindelse med skift anbefales en pause på fem halveringstider, før den nye behandling påbegyndes.

Medikamentel AD-behandling bør kun fortsættes, så længe patienterne er i en global, funktionel og adfærdsmæssig tilstand, hvor AchEI kan forventes at have effekt. Hvis behandlingen seponeres, aftager effekten over tre til seks uger. Seponering bør derfor følges op efter ca. 1 måned, og medmindre behandlingen blev seponeret pga. bivirkninger, bør den genoptages, hvis sygdommens progressionshastighed er tiltaget i den mellemliggende periode.

Konklusion

Ud fra enhver betragtning er effektstørrelsen af AchEI og memantin ringe, men der findes ikke bedre behandlinger mod denne uafvendeligt progressive sygdom.

Behandlingen er symptomatisk og giver sjældent egentlige forbedringer, men hos nogle patienter kan opnås en midlertidig opbremsning i symptomudviklingen. Da behandlingen trods alt hjælper nogle patienter, som imidlertid ikke kan udpeges på forhånd,

mener IRF, at patienter med Alzheimers sygdom, inden for det muliges rammer skal have et behandlingstilbud. Behandlingen følges tæt, første gang efter ca. 3 måneder, derefter hvert halve år. Hvis symptomudviklingen stoppes, eller hastigheden i forværringen aftager mærkbart, kan behandlingen fortsættes. Men progredierer sygdommen, fx med 2-4 MMSE points eller 3-4 ADAS-Cog points eller lignende per år, afbryd da behandlingen. Seponering bør følges op efter højst 4 uger, og behandlingen kan genoptages, hvis progressionshastighed øges mærkbart i den mellemliggende periode.

Det er vigtigt, at pårørende tages med på råd, at de har et realistisk billede af behandlingseffekten, og at man ved vurdering af behandlingseffekten lægger vægt på de symptomer, som patienten og de pårørende finder mest generende.

Se referenceliste og tabel over de psykometriske skalaer ved kliniske undersøgelser af præparater mod Alzheimers sygdom på www.irf.dk

Ny hjemmeside

IRF's hjemmeside har fået nyt layout! Se det på www.irf.dk

Anmeldelser

IRF har for nylig anmeldt følgende studier og præparater:

HIPAIID-studiet

Rutinemæssig brug af NSAID efter hoftealloplastik er næppe hensigtsmæssigt.

ADOPT-studiet

Metformin stadig førstevalg ved type 2-diabetes.

Grazax (græs allergenekstrakt)

Dyr behandling mod græsallergi.

Healip (docosanol)

Effekt mod forkølelsessår i tidlig fase.

Champix (vareniclin)

Ikke førstevalg ved rygeafvænning.

Læs anmeldelserne i deres fulde længde på www.irf.dk under »anmeldelser«

Ledige kursuspladser

Der er ledige pladser på følgende kurser:

Kardiovaskulær farmakologi

22. marts 2007 i Korsør

Farmakologisk behandling af astma og KOL

12. april 2007 i Korsør

Gynækologisk endokrinologi

9. maj 2007 i Nyborg

Hypertension, fedme og rygning

19. april 2007 i Skørping

Rationel Farmakoterapi – opdatering

29. marts 2007 i Roslev, Glyngøre

Tilmeld dig på mailadressen aga@dkma.dk med angivelse af ønsket kursus, dit navn, stilling og privatadresse.