

## Bilaga Läkemedelsbehandling

Version 2015-09 (Marie Holmberg Clausen/Ruth Lööf)

### Läkemedel vid Alzheimers sjukdom

(Reklista Läkemedelskommittén, Landstinget Sörmland)

Idag finns det två typer av läkemedel, kolinesterashämmare (*donepezil, galantamin, rivastigmin*) och glutamathämmare (*memantin*), som är godkända för symtomatisk behandling av Alzheimers sjukdom.

#### *Donepezil*

Finns som tablett och munsönderfallande tablett

Doseras en gång dagligen

Startdos: 5 mg x 1

Upptitreras efter en månad om biverkningar inte föreligger

Rekommenderad underhållsdos: 10 mg x 1

Om störd sömn eller motiverat av andra skäl kan tabletten tas på morgonen.

#### *Galantamin*

Finns som depotkapsel och oral lösning

Doseras en gång dagligen

Startdos: 8 mg x 1

Upptitreras efter en månad

Rekommenderad underhållsdos: 16 mg x 1

Dosökning till 24 mg x 1, kan bli aktuell senare i förloppet

Vid sväljsvårigheter kan innehållet i kapseln tömmas och "slow release" kornen intas hela med mat.

Reminyl® finns som oral lösning.

#### *Rivastigmin*

Finns som kapsel och depotplåster (se nedan Depotplåster Exelon®)

Kapslar doseras två gånger dagligen.

Startdos: 1,5 mg x 2 under 2- 4 veckor

Dosökning sker med 4 veckors intervall. Dos och dosökning är individuell.

Rekommenderad underhållsdos: 6 – 12 mg/dygn

Rekommenderad högsta dygnsdos är 6 mg två gånger dagligen

#### Depotplåster Exelon®

Doseras ett plåster per dygn

Startplåster: 4,6 mg/24 tim.

Upptitrering efter en månad om biverkningar inte föreligger

Rekommenderad underhållsdos: plåster 9,5 mg/24 tim.

Depotplåster ger jämnare plasmakoncentration och är ett alternativ vid svårigheter med peroral beredningsform. Beakta om patienten behöver praktisk hjälp med plåsterbyte.

### *Memantin*

Finns som tabletter

Doseras en gång dagligen

Startdos: 5 mg x 1

Dosökning med 5mg per vecka (startförpackning för upptitrering finns).

Rekommenderad underhållsdos: 20 mg x1

Vid måttligt nedsatt njurfunktion, eGFR 30-49 ml/min, är underhållsdosen halverad till 10 mg x1

Kolinesterashämmarna stimulerar de nervbanor som har acetylkolin som transmittorsubstans, genom att minska transmittorns nedbrytning.

Det är inte möjligt att förutsäga vilken av kolinesterashämmarna som ger den bästa effekten för en viss patient. Det finns teoretiskt intressanta skillnader mellan preparaten, men det har inte övertygande visats att dessa är kliniskt relevanta. En patient som inte svarar på ett preparat, i adekvat dos, kan visa sig ha god effekt av en annan kolinestershämmare. I praktiken sker dock byten oftast med anledning av biverkningar.

Medicineringen botar inte sjukdomen, bromsar inte upp den och det är tveksamt om den förlänger överlevnaden, men medicineringen kan påverka sjukdomens förlopp så att kognitionen och viktiga ADL-funktioner förbättras eller bibehålles längre, med påföljd också att anhörigbördan/omvårdnadstyngden minskar.

Glutamathämmare påverkar de bansystem som använder glutamat som transmittor. *Memantin* är en glutamatantagonist vars exakta verkningsmekanism inte är klarlagd. Sannolikt blockeras postsynaptiska receptorer så att kalciuminflödet begränsas vilket medför att nervceller går under långsammare.

Båda typerna av läkemedel har effekt på kognitiva och globala funktioner och har bedömts vara kostnadseffektiva. När det gäller kolinesterashämmarna så uppvisar tre fjärdedelar av de behandlade en positiv effekt. Behandlingsmåttet Numbers needed to treat (NNT) är 5-7 patienter. Underlaget för behandling med *memantin* har lägre evidensgrad beroende på färre antal studier som ligger till grund för bedömningen.

Inför medicinering bör man dämpa orealistiska förhoppningar och informera om att den grundläggande verkan av läkemedlen är symptomlindring under begränsad tid.

### **Läkemedelsbehandling vid Alzheimers sjukdom**

Behandling med kolinesterashämmare ska erbjudas vid **mild till måttlig** Alzheimers sjukdom. Behandling kan påbörjas oavsett ålder om vederbörande, efter etiska och medicinska överväganden, bedöms vara i ett tillstånd där det finns skäl att försöka bevara funktionsnivån och där uppföljning av medicineringen är möjlig. Insättning ska undvikas i nära anslutning till större förändringar i den demenssjukes tillvaro.

Efter insättning av respektive läkemedel i lägsta dos, bör man göra en initial bedömning efter cirka en månad, i samband med att dosen ska ökas. Frågan gäller då främst om patienten tål läkemedlet. Ibland får man av praktiska skäl göra den första bedömningen efter tre veckor om patienten bor på en ort där apoteket måste hinna beställa hem nästa tablettstyrka. Ofta kan denna första bedömning ske telefonledes.

Efter 2-5 månader görs en utvärdering i samband med ett återbesök, vid behov med somatisk status och EKG. Uppgifter inhämtas om medicineringen, om hur sjukdomen påverkat familjen och om behov finns av förmedling av stödinsatser. Patientens själv och/eller närstående har ofta märkt förbättring av koncentrationsförmåga, motivation och kapacitet för socialt engagemang.

Det är vid den andra utvärderingen, efter 12 månaders behandling, som man får säkrast underlag för bedömning av behandlingseffekten. Studier finns för uppföljning efter sex månader, men 12 månader brukar vara ett mer praktiskt intervall. Vid detta besök görs en bedömning av kognition (MMSE-SR, Klocktest) och av funktionsförmåga, inklusive bedömning med ADL taxonomin relaterat till minnesproblematik (*Se bilaga sammanfattande tester*) och av eventuella beteendeförändringar. MMSE-SR kan i vissa fall, speciellt vid framskriden sjukdom, vara oetiskt varför man då ska avstå. Någon exakt mall för uppföljning finns inte. Det finns konsensus om att en systematisk uppföljning av patientens funktionsförmåga ger underlag för att värdera effekten och för att kunna ta ställning till ändringar och fortsatt medicinering. Det är helhetsbedömningen som är avgörande. Ett enkelt instrument kan användas (*se verktyg uppföljning av behandling vid demenssjukdom*)

Vid god effekt bör fortsatt medicinering rekommenderas på obestämd tid, d.v.s. under flera år. Utvärdering/uppföljning av behandling ska göras regelbundet, årligen, eller oftare om medicinändringar eller andra förhållanden kräver det. För bästa kvalitet på utvärdering bör läkarbesöket enbart, eller främst, vara inriktat på demenssjukdomen och inte annan somatisk sjukdom. Uppföljning kräver som regel att sjukvård och företrädare för omsorg samverkar.

*Memantin* kan initieras som monoterapi vid lätt till måttlig Alzheimersjukdom om inte behandling med kolinesterashämmare tolereras, är kontraindicerad eller olämplig. Utvärdering bör ske på samma sätt som enligt ovan. Vid svårbedömd effekt, vilket är nog så vanligt, bör medicinen sättas ut. Om påtaglig försämring inträffar inom 3-4 veckor så bör *memantin* trappas in igen.

I många fall av demenssjukdom är det inte kliniskt möjligt att avgöra om orsaken företrädesvis är primärdegenerativ (Alzheimers sjukdom/AD) eller vaskulär eller både- och. Det senare är vanligast, och då ska läkemedelsbehandling övervägas och genomföras på samma sätt som vid AD.

Vid **medelsvår till svår** grad av Alzheimers sjukdom, när flertalet patienter redan bör ha en pågående medicinering med en kolinesterashämmare, kan försämringen försöksvis motverkas med dosökning, följd av utvärdering såsom tidigare.

Vid ytterligare försämring, kan tilläggsbehandling med *memantin* vara ett alternativ. Effekten kan vara svårbedömd, och visar sig ibland först när man satt ut läkemedlet, under aktiv observation, och då noterar försämring.

En annan indikation för *memantin* är symptom som agitation och aggressivitet (*se bilaga BPSD*). När *memantin* används vid BPSD bör man ha sett någon effekt inom ett par veckor på det huvudsymptom som föranledde insättningen, och den effekt man kommer att få kommer att ha uppnåtts efter två månader från start. Om resultatet är tveksamt, eller lyser med sin frånvaro, så bör man sätta ut läkemedlet.

### Att tänka på vid behandling av kolinesterashämmare

Observera att behandling med kolinesterashämmare kan vara kontraindicerad vid bradyarytmi eller överledningshinder, gastrointestinal sjukdom eller astma. EKG krävs inför medicinering. För mer information hänvisas till [www.fass.se](http://www.fass.se). Försiktighet ska iakttas vid samtidig medicinering med läkemedel med dämpande effekt på överledningssystemet, till exempel betablockerare.

### Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av kolinesterashämmare utgörs av olika gastrointestinala symtom (matleda, illamående och kräkningar). Risken minskar med långsam dosökning, individuell måldos och med rekommendation om att ta läkemedlet tillsammans med föda. Vid svåra eller ihållande biverkningar uppmanas patienten att göra uppehåll med behandlingen något eller några dygn och sedan, förutsatt att obehagen avklingat, återgå till närmast föregående dosering. *Memantin* tolereras i regel väl, biverkningar ligger i nivå med placebo. Det faktum att flertalet patienter tål *memantin* utan problem kan öka risken för att medicineringen helt enkelt "löper på", och att någon egentlig utvärdering av effekten aldrig blir av.

Medicineringen med kolinesteras- och/eller glutamathämmare har inte alltid effekt och bör i sådana fall avslutas. Med utebliven effekt menas fortsatt försämring både med objektiva och subjektiva mått.

*För patienter med svår demenssjukdom är betydelsen av trygg och säker omvårdnad klart överordnad behovet av demensläkemedel.*

### Utsättning

Medicinering av Alzheimers sjukdom kan ha effekt även i ett relativt sent stadium av sjukdomen. Konsensus råder om att det finns skäl att fortsätta med läkemedelsbehandlingen så länge patienten upplevs ha en livskvalitet där han/hon kan interagera med omgivningen och har kvar någon basal ADL-funktion. Samråd med anhöriga/närstående inför beslutet bör också beaktas.

När patienten trots medicinering, dosjustering och eventuellt preparatbyte ändå försämras kan utsättning av läkemedlet vara ett sätt att pröva om effekt trots allt föreligger.

Utsättningsförsök ska alltid följas av en systematisk utvärdering under 2-4 veckor. Om ingen försämring ses av kognition, av ADL förmåga eller i form av tilltagande BPSD symptom, så kvarstår utsättningen, annars återintrappas respektive läkemedel.

Ett alternativ till utsättningsförsök är att prova tillägg av *memantin* i första hand, utvärdera, och därefter pröva utsättning av kolinesterashämmare.

Utsättning läkemedlen kan ske direkt utan nedtrappning (även om vissa specialister ändå rekommenderar nedtrappning av kolinesterashämmare för att undvika utsättningssymptom, men eventuell försämring blir samtidigt svårare att lägga märke till). För patienter med både kolinesteras- och glutamathämmare sätts ett läkemedel ut i taget.

Utsättning ska undvikas i nära anslutning till större förändringar i den behandlades tillvaro, som till exempel vid byte av bostad, för att undvika svårigheter att skilja mellan effekter av miljöombyte och läkemedelseffekt.

### **Behandling vid lindrig kognitiv störning, vaskulär demens och frontotemporal demens**

Det finns ingen evidens för att kolinesteras- eller glutamathämmare har effekt vid andra tillstånd med nedsatt kognitiv funktion såsom lindrig kognitiv störning, vaskulär demens eller frontotemporal demens (även kallad frontallobsdemens). Enbart vaskulär demens (VAD) är inte en godkänd indikation för Alzheimerläkemedel. Behandlingen vid VAD består istället av primärprevention med avseende på samtliga för hjärt-kärlsjukdom kända riskfaktorer, och av sekundärprevention enligt respektive vårdprogram (diabetes, stroke osv). Det är emellertid mycket vanligt att det föreligger en kombination av Alzheimersjukdom och vaskulära skador. Medicinering ska då övervägas som vid Alzheimersjukdom enligt ovan.

### **Behandling vid Parkinsons sjukdom med demens och Lewybodydemens**

Det finns evidens för effekt och godkänd indikation för försök med rivastigminmedicinering vid Parkinsons sjukdom.

Lewybodydemens LBD (DLB/Dementia with Lewy Bodies) passar inte in i diagnos kriterier varken för Parkinsons sjukdom - eftersom patienterna uppvisar mer demenssymptom - eller för Alzheimers sjukdom - eftersom de uppvisar parkinsonsymptom, även om sjukdomen gränsar både kliniskt och neuropatologiskt till båda tillstånden. Demensbilden vid LBD skiljer sig från den vid Alzheimers sjukdom. I de tidiga faserna av sjukdomen är den vid demenssjukdom centrala minnesstörningen oftast inte särskilt framträdande. Huvudkriterierna innefattar i stället parkinsonism, fluktuerande funktionsnivå och/eller synhallucinationer. Hallucinosen ökar risken för att patienten ordineras antipsykotisk medicinering. Överkänslighet mot just antipsykotika (via D2 receptorer) är dock ett allvarligt karakteristikum för LBD. Redan vid mycket låga doser föreligger en uttalad benägenhet att reagera med extrapyramidala biverkningar som kraftig generell stelhet och sväljningssvårigheter med risk för dödlig utgång på grund av fall och aspirationspneumoni.

Behandling med *rivastigmin* som kapslar kan ibland ha positiva effekter vid Lewybodydemens och kan, mot bakgrund av beprövad klinisk erfarenhet, initieras och utvärderas av specialist/på minnesmottagning.