

Läkemedelsbehandling vid Alzheimers sjukdom

Farmakologisk behandling vid Alzheimers sjukdom

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

Kolinesterashämmare

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 kolinesterashämmare. I praktiken sker dock byten oftast med anledning av biverkningar.

Läkemedelsbehandling varken botar eller bromsar sjukdomen och det är tveksamt om den förlänger överlevnaden. Behandling kan påverka sjukdomens förlopp så att kognitionen och viktiga ADL-funktioner förbättras eller bibehålles längre, med påföljd också att anhörigbördan/omvårdnadstygden minskar. Idag finns tre substanser (se tabellen nedan) tillgängliga på marknaden i flera olika fabrikat då alla substanser finns som generiska preparat.

Substans	Beredningsform/er	Startdos	Rekommenderad underhållsdos	Maxdos	Kommentar*
<i>Donepezil</i>	Tablett	5 mgx1	10 mgx1	10 mgx1	Intas till kvällen. Om störd sömn eller för att underlätta intaget kan läkemedlet intas på morgonen
<i>Galantamin</i>	Depotkapsel	8 mgx1	16 mgx1	24 mgx1	Får ej krossas
	Oral lösning	4 mgx2	8 mgx2	12mgx2	Doseras två gånger dagligen i samband med måltid
<i>Rivastigmin</i>	Kapsel	1,5 mgx2	3 mgx2	6 mgx2	Doseras två gånger dagligen i samband med måltid. Kan direkt bytas ut till motsvarande dos oral lösning

Oral lösning	1,5 mgx2	3 mgx2	6 mgx2	Doseras två gånger dagligen i samband med måltid.
Depotplåster	4,6 mg /24 timmar	9,5 mg/24 timmar	13,3 mg /24 timmar	Appliceras en gång dagligen på oskadad hud

*Gemensamt för alla kolinesterashämmare gäller att dosökning kan ske tidigast efter en månads behandling med startdos om individen tolererar behandlingen.

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 patientens 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. 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. Patienten 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 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

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 medicinering 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.

Biverkningar av kolinesterashämmare

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.

Att tänka på vid behandling av kolinesterashämmare

Observera att behandling med kolinesterashämmare kan vara kontraindicerad vid bradyarytmi eller överledningshinder, gastrointestinal sjukdom eller astma. EKG före insättning och inför upptitrering av dos kan ibland vara motiverat. För mer information hänvisas till www.fass.se. Försiktighet ska iakttas vid samtidig medicinering med läkemedel med dämpande effekt på överledningssystemet, till exempel betablockerare.

Glutamathämmare

Idag finns en substans (se tabell nedan) tillgänglig på marknaden i flera olika generiska fabrikat.

<i>Substans</i>	Beredningsform/er	Startdos	Rekommenderad underhållsdos	Maxdos	Kommentar
<i>Memantin</i>	Tablett	5 mg x1	10–20 mg x1	20 mg* x1	*Dos anpassas efter njurfunktion
	Oral lösning	5 mg x1	10–20 mgx1	20 mg x1	Finns i form av pumpflaska med styrkan är 5 mg/pumpning

*Vid måttligt nedsatt njurfunktion, eGFR 30–49 ml/min, är underhållsdosen 10 mg x1 i minst 7 dagar. Efter minst 7 dagars behandling och om patienten tolererar dosen väl kan dosökning till maximalt 20 mg/dygn ske långsamt enligt ett titreringschema (www.fass.se). Vid eGFR 5–29 ml/min är den maximala dygnsdosen 10 mg.

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.

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. 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.

Biverkningar av memantin

Memantin tolereras i regel väl. Biverkningar är få men de som rapporterats är bl.a. agitation, diarré, sömnlöshet, yrsel och huvudvärk. 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.

Att tänka på vid behandling med memantin

Memantin kan sänka kramptröskeln och försiktighet rekommenderas hos patienter som lider av epilepsi eller är predisponerade för epilepsi.

Kostnadseffektivitet för farmakologisk behandling vid Alzheimers sjukdom

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. Behandlingsmättet 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.

<p><i>För patienter med svår demenssjukdom är betydelsen av trygg och säker omvårdnad klart överordnad behovet av demensläkemedel.</i></p>
--

Utsättning av kolinesterashämmare respektive memantin

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 (både med objektiva och subjektiva mått) 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 av läkemedlen kan ske direkt utan nedtrappning (även om vissa specialister ändå rekommenderar nedtrappning av kolinesterashämmare för att undvika utsättnings symptom, 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 frontallobdemens). 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 diagnoskriterier 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.

Rekommendationer framtagna av samverkansrådet för
vård och omsorg vid demenssjukdom i Sörmland
2019-09-04
Marie Holmberg Clausén, överläkare minnesmottningen Eskilstuna
Rim Alfarra, Leg. Apotekare, Läkemiddelskommittén Region Sörmland