

## Legemidler i praksis

# Effekt av legemidler mot demens

Symptomatisk legemiddelbehandling ved Alzheimers sykdom og andre demenstilstander er et nytt fenomen som inkluderer flere nye legemidler. Effekten av de ulike midlene kan være vanskelig å evaluere, fordi vi ikke har egnede biologiske metoder som kan måle effekt, og fordi demens er en progredierende lidelse. Randomiserte, kontrollerte studier viser at flere ulike behandlingsprinsipper bedrer pasientenes funksjon forbigående og bremser forverring av symptomer.

*Oppgitte interessekonflikter:*  
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapsprøve  
på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Knut Engedal

[knut.engedal@nordemens.no](mailto:knut.engedal@nordemens.no)  
Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

### Anne Brækhus

Leif Gjerstad  
Neurologisk avdeling  
Rikshospitalet

Demens er en kronisk hjerneorganisk tilstand kjennetegnet ved redusert kognisjon, dårligere ferdigheter i dagliglivet og endret atferd. Ulike degenerative, cerebrovaskulære og inflammatoriske hjernesykdommer forårsaker demens. Hyppigst er demens ved Alzheimers sykdom (70%). Deretter kommer vaskulær demens og blanding av disse to samt demens med Lewy-legemer og frontotemporallapps- demens. Om lag 65 000 nordmenn har i dag demens, om lag 97% av dem er eldre enn 65 år (1).

### Demens ved Alzheimers sykdom

Ved Alzheimers sykdom avleires betaamyloidprotein, med 42 aminosyrer, i hjernen. Dette proteinet oppstår ved feilkutting av et større protein, amyloidprekursorprotein. Vanligvis klippes amyloidprekursorprotein ved hjelp av alfasekretase, men ved Alzhei-

mers sykdom vil mye av amyloidprekursorproteinet klippes ved hjelp av beta- og gammasekretase. Dermed oppstår betaamyloid. Betaamyloid aggregerer og blir nevrotoksisk. Samtidig fosforylerer tauprotein i neuronene med påfølgende nevronekade og synapsetap. Sykdommen starter i temporalappens entorhinale cortex, og brer seg til hippocampus og store deler av cortex for øvrig.

Nucleus basalis Meynert blir tidlig rammet, og ødeleggelse i dette kjerneområdet fører til tap av kolinerge nevroner og tap av acetylkolintransferase og acetylkolin. Redusert kognisjon og endring av atferd kan være en direkte følge av acetylkolintapet. Når sykdommen progredierer, ses multiple biokjemiske forstyrrelser, herunder endring av monaminer og eksitatoriske aminosyrer som for eksempel glutamat. Det er kjent at acetylkolinnivået også er redusert ved vaskulær demens, demens med Lewy-legemer og demens ved Parkinsons sykdom, men ikke i samme grad ved frontotemporallappsdemens. NMDA-reseptorene er overstimulert med glutamat ved Alzheimers sykdom og vaskulær demens. Dette kan føre til økt innstrømming av kalsium, nevronekade og redusert kognisjon på grunn av glutamatets virkning på cellemembranens aktivering.

Det finnes ingen kur for Alzheimers sykdom eller noen av de andre demenssykdommene, og det er i dag ikke mulig å stoppe avleiringen av betaamyloid. Immunisering med betaamyloid er utprøvd hos mennesker, men forsøkene ble stoppet på grunn av alvorlige bivirkninger, som encefalitt og hjerneblødninger. Man har likevel ikke gitt opp tanken på å kunne utvikle en vaksine. En annen teoretisk metode vil være å øke mengden av alfasekretase eller minske mengden av betasekretase og dermed redusere avleiringen av betaamyloid. Det er vanskelig å si når slik behandling kan prøves ut.

### Prinsipper for legemiddelbehandling

De fleste sykdommene som fører til demens er progredierende. Det gjør at effekten av legemiddelbehandling kan være vanskelig å vurdere. Den umiddelbare effekten kan måles som bedring av symptomer, men virkningen kan også være stabilisering eller redusert forverring (fig 1). I klinisk praksis kan man ved hjelp av ulike tester og spørreskjemaer måle bedring og stabilisering, men ikke redusert progrediering.

To medikamentelle behandlingsprinsipper er aktuelle ved Alzheimers sykdom. Det

ene er bruk av legemidler som kan bremse nevronekader, det andre symptomatisk behandling ved å bedre den kolinerge transmisjonen i hjernen. Memantin, vitamin E, selegelin, uttrekk fra treet *Gingko biloba*, østrogen, D-sykloserin og nervevekstfaktor er alle potensielle midler som via ulike mekanismer kan tenkes å bremse hastigheten av en neurodegenerativ prosess (2–5).

### Midler for å bremse nevronekader

Selegelin og vitamin E har vært utprøvd i en stor undersøkelse, med positiv effekt, men for disse preparatene trengs det flere studier før man kan gi anbefalinger (6). *Gingko*, ekstraktet av det kinesiske tempeltreet *Gingko biloba*, har vist en meget beskjeden effekt hos pasienter med Alzheimers sykdom og vaskulær demens (2). Behandling med østrogen, nervevekstfaktor og D-sykloserin har ikke vist effekt (2).

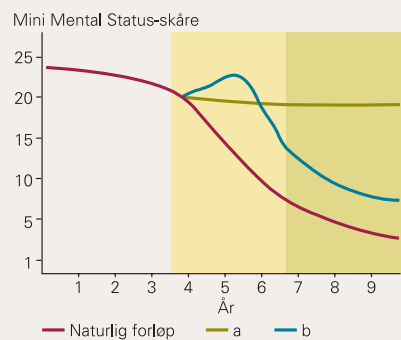
Memantin er nylig godkjent ved Alzheimers sykdom av moderat eller alvorlig grad. Preparatet har vært i bruk i Tyskland siden 1970-årene i behandlingen av en rekke sykdommer i sentralnervesystemet, spesielt Parkinsons sykdom. I 1980-årene ble det gitt til pasienter med Alzheimers sykdom og vaskulær demens. I små, kontrollerte studier hadde det en viss effekt og lite bivirkninger hos pasienter med mild til moderat grad av demens, uansett type. Interessen for preparatet skjøt fart da det tidlig i 1990-årene ble vist at legemidlet hadde en ikke-konkurrerende blokkerende effekt på NMDA-reseptorer involvert i læring og neurodegenerasjon. I dyremodeller hadde memantin effekt på innlæring og neurodegenerasjon.

På bakgrunn av dyrestudiene ble det satt i gang nye kliniske forsøk. I en undersøkelse blant pasienter med både Alzheimers sykdom og vaskulær demens ble det funnet bedring hos 73% av dem som ble behandlet med memantin, mot 45% hos dem som fikk placebo, bedømt med en enkel skala som måler generell klinisk effekt. En annen ska-

### Hovedbudskap

- Kolinesterasehemmere må betraktes som etablert symptomatisk behandling av Alzheimers sykdom
- Memantin er et nytt, lovende legemiddel i behandling av Alzheimers sykdom og vaskulær demens

Figur 1



Vanlig progrediering av Alzheimers sykdom i relasjon til skåre på Mini Mental Status-test. Kurve a representerer en tenkt behandling som stopper progredieringen av sykdommen, kurve b en behandling som initialt bedrer symptomene og fører til redusert forverring (dagens behandling)

la, som måler pleiebehov, viste at pasienter behandlet med memantin trengte mindre pleie enn placebobehandlete (3). En annen studie i USA blant pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers demens viste at memantin hadde en signifikant bedre effekt enn placebo bedømt med skalaer som måler generell funksjonsevne og evne til å klare seg i dagliglivet, mens skalaer som målte kognitiv funksjon og psykiatiske problemer, ikke viste noen forskjell mellom de to behandlingsgruppene (4). En tredje studie av pasienter med vaskulær demens hadde liknende resultater.

De nye studiene tyder på at preparatet har en positiv effekt når det gjelder pleiebelastning ved langtkommet demens. En Cochrane-evaluering, publisert i februar 2003, konkluderer med at memantin er et lovende legemiddel i behandling av Alzheimers demens i alle faser av sykdommen, men at det trengs flere studier før man kan gi en generell anbefaling (5). Kombinasjonsbehandling med memantin og en kolinesterasehemmer kunne være interessant, men det foreligger foreløpig bare én studie av middels kvalitet, og vi kan derfor ennå ikke bekrefte eller avkrefte om dette fører til bedre effekt enn behandling med ett av preparatene alene.

### Kolinesterasehemmere

Symptomatisk behandling med kolinesterasehemmere er i dag gjengs ved Alzheimers

demens. På det norske markedet finnes tre midler i bruk: donepezil, rivastigmin og galantamin. De skiller seg fra hverandre når det gjelder farmakokinetikk og virkningsmekanisme, men ikke i effekt, ifølge de undersøkelser som foreligger (2). Indikasjonsområdet er mild til moderat grad av Alzheimers sykdom, men undersøkelser indikerer at midlene også kan ha effekt ved demens med Lewy-legemer, demens ved Parkinsons sykdom og vaskulær demens og hos pasienter med Alzheimers sykdom av alvorlig grad (2, 7–13). Kognitive, psykiatiske og atferdsmessige symptomer og funksjonsevne i dagliglivet bedres (2, 7–13). Effektene er beskjedne eller moderate. Noen pasienter responderer bedre og over lengre tid enn andre.

Dersom bedring av symptomer legges til grunn som effektmål, er antall pasienter som må behandles (number needed to treat, NNT) 5–7. Dersom stabilisering og reduksjon av forverring også er effektmål, blir NNT 2–3. Vi vet ikke hvilke pasienter som har best effekt eller hvor lenge behandlingen bør være. Kontrollerte langtidsundersøkelser mangler. Komiteer for medisinsk forskningsetikk vil neppe tilrå en dobbeltblind, placebokontrollert undersøkelse over flere år. De to lengste kontrollerte undersøkelsene er av 12 måneders varighet. Begge viser at symptombedringen varer i ca. ni måneder, og at progredieringen av symptomer er signifikant større i placebogruppen (11). Åpne undersøkelser av to til tre års varighet viser samme tendens.

Vurderingen av effekt baseres på opplysninger som legen innhenter fra pasient og pårørende, og baseres på skjønn. Det finnes ingen god biologisk målemetode for å vurdere effekt. Om legen er i tvil om det foreligger effekt, bør det gjennomføres et seponeringsforsøk. Det er vanskelig å vite hvor lenge man skal behandle før man kan gjøre et slikt forsøk. Om pasienten fungerer dårligere to til tre uker etter seponering, bør behandlingen gjenopptas. Fordi de tre kolinesterasehemmerne har noe forskjellige virkningsmekanismer og farmakokinetikk, kan man prøve å skifte fra ett legemiddel til et annet ved manglende virkning, men dokumentasjon av effekten av et slikt skifte mangler. Skifte av legemiddel kan gjøres uten noen utvaskingsperiode.

For å redusere forekomsten av perifere kolinerge bivirkninger som for eksempel kvalme, oppkast, løs mage og hyppig vannlating, bør opptrapping av behandling med kolinesterasehemmere foregå langsamt, minst over fire uker, helst lenger.

### Atferdsmessige og psykiatiske symptomer

En nylig publisert metaanalyse viste at kolinesterasehemmer har beskjeden effekt på atferdsmessige og psykiatiske symptomer (8). Spesielt gjelder dette psykotiske symptomer, uro og initiativløshet. Psykofarmaka må brukes med forsiktighet og i lave doser, og indikasjonen for bruk må være presis. Depressive symptomer og angst kan behandles med serotoninreopptakshemmere og beslektede preparater, psykose og aggressivitet med antipsykotika.

**Oppgitte interessekonflikter:** Forfatterne har mottatt forelesningshonorar og/eller reisestøtte fra Pfizer, Janssen-Cilag, Lindbeck og Novartis.

### Litteratur

- Engedal K. Diagnostikk og behandling av demens. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 520–4.
- Qizilbash N. Treatment of Alzheimer's disease. I: Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J et al. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell Science, 2002: 467–588.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: result of the 9M-best study. Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14: 135–46.
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348: 1333–41.
- Areosa Sastré A, Sheriff F. Memantine for dementia (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. N Engl J Med 1997; 336: 1216–22.
- Ciaconini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2000; 14 (suppl 1): S3-S10.
- Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. JAMA 2003; 289: 210–6.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, and the donepezil MSAD study investigators group. A 24 week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 2001; 57: 613–20.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double blind, placebo-controlled international study. Lancet 2000; 356: 2031–6.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology 2001; 57: 489–95.
- Black S, Roman GC, Geldmacher DS et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Positive results of a 24 week, multicenter, international, randomized placebo-controlled clinical trial. Stroke 2003; 34: 2323–32.
- Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18: 937–41.