

Dokumenttyp Terapirekommendation	Ansvarig verksamhet Läkemedelskommittén	Version 1	Antal sidor 11
Dokumentägare Madelene Johanson Ordförande terapigrupp Demens, Specialistläkare	Fastställare Tobias Kjellberg Hälso- och sjukvårdschef	Giltig fr.o.m. 2018-04-19	Giltig t.o.m. 2020-04-18

Alzheimers sjukdom

Gäller för: Hälso- och sjukvård

Innehållsförteckning

1. Syfte och behov	2
2. Omfattning av terapirekommendationen	2
2.1 Population	2
2.2 Vårdsnivå	2
2.3 Medicinska avgränsningar	3
3. Rekommendationer	3
3.1 Kliniska mål	3
3.2 Screening och diagnostik	3
3.3 Terapi och kontroll	3
3.3.1 Kolinesterashämmare	3
3.3.2 Memantin	6
4. Ansvar och kontaktpersoner	6
5. Definitioner och terminologi	7
6. Underlag för riktlinjerna (fakta)	7
6.1 Demografiska och hälsoekonomiska kommentarer	7
6.2 Basreferenser	7
6.3 Sammanfattning av basreferenser	7
6.4 Kompletterande medicinska frågeställningar och evidens	9
7. Referenslista	9
8. Bilaga 1	10

Översikt rekommenderade läkemedel

Rekommenderade läkemedel för symtomatisk behandling av demens vid Alzheimers sjukdom

Mild - måttlig demens vid Alzheimers sjukdom

Förstahandsval

Donepezil Donepezil ↔

Andrahandsval

Rivastigmin Rivastigmin* ↔

Måttlig - svår demens vid Alzheimers sjukdom

Memantin Memantin ↔

Parkinson-/Lewybody-demens

Rivastigmin Rivastigmin* ↔

*Exelon depotplåster alternativ vid problem med peroral tillförsel eller compliance. Hög kostnad.

1. Syfte och behov

Terapirekommendationen syftar till att underlätta rationell användning av registrerade läkemedel för symtomatisk behandling av demens vid Alzheimers sjukdom (AD). Den diagnostiska avgränsningen mot andra demensorsaker är inte alltid lätt. Vägledande kunskapsunderlag finns t.ex. på de värmländska vård- och samverkansprogrammet om demens (Demensprogrammet: www.liv.se/demens). En sammanfattning av Socialstyrelsens Nationella riktlinjer avseende basal demensutredning och läkemedelsbehandling av demens vid Alzheimers sjukdom finns som bilaga till denna terapirekommendation.

2. Omfattning av terapirekommendationen

2.1 Population

Terapirekommendationen omfattar alla patienter med demens vid Alzheimers sjukdom.

2.2 Vårdnivå

Kolinesterashämmarna donepezil (Aricept), galantamin (Reminyl) och rivastigmin (Exelon) har indikationen mild – måttlig demens vid Alzheimers sjukdom. Detta innebär i praktiken att patienterna som regel erhåller över 20 poäng på MMSE-SR (Mini Mental State Examination, svensk reviderad version) och klarar att vistas i ordinärt boende med stödinsatser vid insättandet av behandlingen. I samband med säkerhetsvärdering av galantamin har LäkeMedelsverket understrukt att MCI (Mild Cognitive Impairment = Lindrig kognitiv störning enligt ICD-10) *inte* är en godkänd indikation. Det framgår av Socialstyrelsens Nationella riktlinjer att detta gäller även för de övriga kolinesterashämmarna. Glutamathämmaren memantin (Ebixa) har indikationen måttlig – svår Alzheimerdemens, alltså inriktning mot en patientgrupp med mer avancerade kognitiva funktionshinder (MMSE-SR < 20 p), påtagligt behov av bistånd och ofta även av särskilt boende för personer med demenssjukdom. För dessa patienter är betydelsen av trygg och säker omvårdnad klart överordnad behovet av läkemedelsbehandling mot demens.

2.3 Medicinska avgränsningar

Behandling med kolinesterashämmare bör enligt Socialstyrelsens Nationella riktlinjer erbjudas patienter med mild – måttlig Alzheimerdemens, också om det finns en komplicerande cerebrovaskulär sjukdom (Alzheimers sjukdom med cerebrovaskulär skada/"blanddemens"). Motsvarande gäller behandling med memantin på indikationen måttlig – svår demens vid Alzheimers sjukdom. Vaskulär demens utan misstanke om samtidig Alzheimers sjukdom är däremot *inte* en godkänd indikation för behandling med Alzheimerläkemedel.

Det finns evidens för effekt av rivastigmin mot demens vid Parkinsons sjukdom. Lewybody-demens (DLB) har både kliniska och neuropatologiska likheter med Alzheimers sjukdom såväl som med Parkinsons sjukdom. Behandling med rivastigmin har ibland även positiva effekter vid DLB och kan, mot bakgrund av omfattande klinisk erfarenhet, initieras och utvärderas av specialist i neurologi eller geriatrik. Även avseende memantin finns studier som tyder på effekt vid DLB, men indikationen är inte godkänd (2013).

3. Rekommendationer

3.1 Kliniska mål

Det övergripande målet för behandlingen är att lindra de symtom som utvecklas under sjukdomsförloppet. Behandlingsstudier har visat att kolinesterashämmarna, utöver effekter på kognitionen (testmässigt och beträffande globalt kliniskt intryck), kan förbättra ADL (aktiviteter i det dagliga livet)-förmågan och minska den upplevda anhörigbelastningen. Det är möjligt att behandling med Alzheimerläkemedel även kan motverka associerade beteendemässiga och psykiska symtom (BPSD), men det finns inga data som övertygande visat att så är fallet, fränsett vad gäller memantin (se 3.3.2). Vissa studier har visat att behandling med kolinesterashämmare kan fördröja behovet av flyttning till särskilt boende, vilket naturligtvis har såväl humanitär som hälsoekonomisk betydelse.

3.2 Screening och diagnostik

Med tanke på den höga prevalensen av demenssjukdomar, framför allt hos äldre (20 % i åldersgruppen 80 – 90 år), är det lämpligt att vårdpersonal aktivt ställer frågor om minne och tankeförmåga till äldre patienter som har kontakt med primärvården eller den kommunala hälso- och sjukvården.

Diagnosen Alzheimers sjukdom ska med rimlig säkerhet vara fastställd genom en strukturerad basal demensutredning enligt Socialstyrelsens riktlinjer vg se bilaga 1, innan behandling med Alzheimerläkemedel inleds. Patienten och de anhöriga bör få både muntlig och skriftlig information om diagnosen innan behandling erbjuds. Demensförbundet (tfn 08-658 99 20) och Alzheimerföreningen (tfn 046-14 73 18) tillhandahåller utbildningsmaterial riktat till anhöriga. God information om demenssjukdomar/demensvård finns även på webbplatsen för Svenskt Demenscentrum (www.demenscentrum.se).

Det är väsentligt med god dokumentation angående patientens kognitiva och psykiska status samt ADL-förmåga *innan* läkemedelsbehandlingen inleds. Detta kräver oftast uppgifter från någon initierad närstående och dennes uppfattning om behandlingens värde under det fortsatta förloppet är av stor vikt.

3.3 Terapi och kontroll

3.3.1 Kolinesterashämmare

Det finns farmakodynamiska skillnader mellan preparaten som är teoretiskt intressanta. Dock har det inte övertygande visats att dessa är kliniskt relevanta och det går inte att förutsäga vilket av läkemedlen som för den enskilde patienten är ämnat att ge den bästa effekten. Socialstyrelsen

jämställer donepezil, galantamin och rivastigmin då det gäller prioritet för behandling mot kognitiv svikt vid Alzheimers sjukdom. Galantamin har dock rapporterats ha allvarliga biverkningar varför försiktighet ska iakttas.

Inför behandlingen bör man tona ned eventuella högt ställda förväntningar hos patienten eller de anhöriga och ärligt informera om, att den grundläggande verkan av läkemedlet är symtomlindring under begränsad tid. Naturligtvis ska det också framhållas, att många patienter känner uttalat positiva effekter av behandlingen. Framför allt märks ofta förbättring av koncentrationsförmåga, motivation och socialt engagemang.

Donepezil (Aricept) doseras 1 tablett eller munsönderfallande tablett till natten. Om preparatet misstänks ge störd sömn eller om det av praktiska skäl är motiverat, går det oftast bra att istället ta tabletten på morgonen. Upptitrering från 5 mg till 10 mg/dygn genomförs som regel efter en månads behandling, förutsatt att patienten är biverkningsfri.

Rivastigmin (Exelon) depotplåster kan vara ett behandlingsalternativ om patienten har svårigheter med eller motvilja mot peroral administration av läkemedel. Priset är dock mycket högre än för motsvarande behandling med rivastigmin kapslar. En annan nackdel är att patienten behöver praktisk hjälp med plåstret, men detta kan i många fall även vara en fördel. Ensamboende personer med Alzheimers sjukdom kan ha lättare att acceptera ett dagligt besök för hjälp med att byta plåster än ett "tillsynsbesök", vilket kan upplevas som kränkande och kontrollerande. Man bör dock tänka på att själva administrations sättet kan upplevas som ett integritetshot för vissa patienter. Behandlingen kan i andra fall bidra till en närhet och fysisk kontakt som höjer patientens välbefinnande. Läkemedelsplåstret finns i tre styrkor. Ett startplåster på 4,6 mg/24 timmar skiftas efter 4 veckor till ett underhållsplåster på 9,5 mg/24 timmar. Vid god tolerans men sviktande effekt kan ett plåster med styrkan 13,5 mg/24 timmar provas. Utförliga användarinstruktioner finns. Exelon depotplåster är inte (2013) godkänt för behandling av patienter med Parkinsondemens eller Lewybody-demens. Vid dessa tillstånd rekommenderas därför i första hand behandling med rivastigmin som kapslar. Dessa finns i styrkorna 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg och 6 mg. Kapslarna doseras som regel morgon och kväll, i samband med måltid. Man bör beakta en särskild känslighet för biverkningar med bland annat viss risk för ökning av tremor. Ibland kan upptitrering till tre dygnsdoser fungera bra (t.ex. 1,5 mg x 2 → 1,5 mg x 3 → 1,5 mg + 3 mg + 1,5 mg eller 3 mg x 2 → 3 mg x 3) och i förekommande fall motverka en kognitiv svacka under eftermiddagstimmarna ("sundown"-fenomen). Skriv (*sic!*) på receptet vid ordination som avviker från den vanligen rekommenderade! Kapslarna kan vid behov öppnas och innehållet röras ut i t.ex. mjölk eller juice. Detta blir billigare än att använda Exelon oral lösning.

Galantamin (Reminyl). Vid insättning bör risken med biverkningar beaktas. Galantamin bedöms effektmässigt vara ett likvärdigt alternativ till donepezil och bör tas som depotkapsel 1 gång/dygn i samband med måltid, vanligen vid frukost. Initialdosen är 8 mg x 1. Om patienten tolererar denna dos väl är det lämpligt att efter en månad höja till 1 kapsel à 16 mg x 1. Doshöjning till 24 mg x 1 kan övervägas efter ytterligare någon eller några månader, men denna dosering har i studier inte visat någon övertygande tilläggseffekt. Vid svårigheter att svälja kapseln kan dess innehåll tömmas ut och intas tillsammans med föda. Kornen, som är preparerade för "slow release", bör sväljas hela.

Läkemedelskommittén i Värmland rekommenderar donepezil som basläkemedel för symtomatisk behandling av demens vid Alzheimers sjukdom. Kapslar rivastigmin rekommenderas som andrahandsval på denna indikation, när behandling med donepezil tabletter inte givit avsedd effekt, inte tolereras eller av andra skäl inte är lämplig. Kapslar rivastigmin rekommenderas som förstahandsval för symtomatisk behandling av demens vid Parkinsons sjukdom och vid Lewybody-demens. Rivastigmin som depotplåster är ett betydligt dyrare alternativ, som kan väljas vid problem med peroral tillförsel eller compliance.

Det är vanligt att patienterna, åtminstone i något skede av behandlingen, upplever dosberoende kolinergera, gastrointestinala biverkningar i form av nausea, ibland kräkningar och mer sällan

knipkänsla eller diarré. Dessa bieffekter klingar dock för det mesta av efter några dygn. Vid svåra eller ihållande biverkningar uppmanas patienten göra uppehåll med behandlingen något - några dygn och sedan, förutsatt att obehagen avklingat, återgå till närmast föregående dosering. Uttalad viktnedgång i tidssamband med behandlingen är ett observandum! Kontrollera därför vikt i samband med utredning. Se även Landstingets riktlinjer från 2015 för att motverka undervikt. Ett BMI <22 räknas som undervikt vid ålder >70 år.

Vid oacceptabla kolinerga biverkningar mot ett preparat i initial dosering eller vid upptitreringsförsök till effektiv dos, visar det sig förvånansvärt ofta att patienten väl tolererar och har nytta av en alternativ kolinesterashämmare. Byte av preparat brukar utan olägenhet kunna ske efter ett behandlingsuppehåll på några dagar – 1 vecka. Behandlingsstudier har visat att den minsta effektiva perorala underhållsdoseringen för donepezil är 5 mg x 1, för rivastigmin 3 mg x 2. och för galantamin 16 mg/d.

Tänk på att gastrointestinal sjukdom, astma och bradyarytmi kan kontraindicera behandling med kolinesterashämmare. EKG-kontroll är inte obligat men bör göras vid osäkerhet om patientens kardiella status (bradyarytmi, överledningshinder). Med donepezil bör interaktionsrisken med citalopram uppmärksammas. För både donepezil och galantamin finns en risk för interaktion med SSRI-preparaten paroxetin och fluoxetin. Läs FASS-texten! Donepezil kan i sällsynta fall ge leverpåverkan/hepatit.

3.3.1.2 Uppföljning och utvärdering av terapin

Behandlingseffekterna kan vara svåra att utvärdera. Det finns enstaka patienter, särskilt i tidig sjukdomsfas, som kan bibehålla sin kognitiva nivå under ett års observationstid *utan* behandling. Ändå är det i praktiken **rimligt att betrakta patienter som efter behandling med kolinesterashämmare under 6 - 12 månader har förbättrade eller oförändrade funktioner, som responders**. 20 – 30 % av patienterna är non-responders, d.v.s. de uppvisar fortlöpande progress av demens trots insatt terapi. **6 - 8 veckor efter insatt behandling** är det lämpligt med återbesök (patient + anhörig) hos läkare och/eller sjuksköterska för att bedöma hur patienten primärt tolererar farmakoterapin och hur informationen om demenssjukdomen påverkat familjen. Man kan då planera eventuell fortsatt upptitrering av dos, ge stöd och råd samt vid behov förmedla kontakter för olika stödinsatser, riktade till såväl patient som anhöriga. Det kan t.ex. gälla distriktssköterska, demenssjuksköterska/kommunalt demenssteam, biståndshandläggare, arbetsterapeut, anhörigkonsulent eller demensförening.

Den första utvärderingen av behandlingseffekten kan tidigast ske 6 - 9 månader efter insatt behandling. Den baseras i första hand på patient- och anhörigintervju, läkarens formella och intuitiva uppfattning av mötet med patienten samt förnyad kognitiv testning. Denna kan i den kliniska praktiken inte tillåtas att vara särskilt omfattande/tidsödande och kan i de flesta fall begränsas till *MMSE-SR* i kombination med *Klocktest*. *En aktivitetsbedömning rekommenderas också. Fortsatt medicinsk uppföljning rekommenderas därefter med 6 - 12 månaders mellanrum.* Använd med fördel Ragnar Åstrands symtomenkät som finns på www.liv.se/demens, samt som extern länk i Cambio Cosmic.

3.3.1.3 Utsättning av terapin

Utsättning av kolinesterashämmare ska, fränsett av biverkningsskäl, övervägas när patientens demens trots behandling hastigt progredierar eller efter långvarig behandling motsvarar en svår demensnivå. *Snabb progress i den medelsvåra fasen av sjukdomen kan grovt detekteras som en nedgång i MMT/MMSE-prestation på mer än 2 poäng under ett halvår eller mer än 4 poäng under ett år.* Utsättning bör inte ske i direkt samband med flyttning till särskilt boende. Det kan annars vara svårt att bedöma om en eventuell accentuering av patientens symtom beror på anpassningssvårigheter vid miljöombyte eller på förlorad läkemedelseffekt.

Kliniska erfarenheter visar att utsättning av kolinesterashämmare kan ske direkt, utan nedtrappning och att eventuella negativa effekter av detta indikerar ett fortsatt behandlingsbehov. Särskilt

noggrann observation bör iakttas de första 2 – 3 veckorna efter utsättningen och behandlingen ska skyndsamt återinsättas om patientens kognition tydligt försämras, ADL (aktiviteter i dagliga livet)-förmågan avtar eller BPSD tilltar.

3.3.2 Memantin

Memantin (Ebixa) är ett glutamathämmande läkemedel godkänt för symtomatisk behandling av måttlig till svår demens vid Alzheimers sjukdom. Läkemedelsverket värderar att "den kliniska effekten är blygsam medan läkemedlet förefaller tolereras väl". Förutom effekter på kognitiv förmåga och ADL-funktioner har en signifikant effekt på BPSD-symtomet oro/agitation visats. Detta kan i gynnsamma fall minska behovet av behandling med psykofarmaka. På grund av risk för sömnstörning bör memantin initialt inte ges på kvällen. Inga allvarliga biverkningar har rapporterats. De vanligaste är yrsel, huvudvärk och hallucinos. Ungefär 5 % av patienterna i behandlingsstudierna upplevde någon av dessa biverkningar. Mer sällsynta bieffekter (mindre än 2 %) är förvirring, ökad muskeltonus och ökad libido. Överdoserar leder till sänkt vakenhet, psykosymtom och ibland epileptiska anfall. Memantin har lång halveringstid och eliminationen är huvudsakligen renal.

Behandlingsstart genomförs enklast med hjälp av en särskild startförpackning som underlättar upptitrering under den första månaden med T Ebixa 5 mg 1x1 första veckan, 10 mg 1x1 andra veckan, 15 mg 1x1 tredje veckan och 20 mg 1x1 den fjärde behandlingsveckan. Det blir billigare att ordinera ett generiskt memantinalternativ för upptitrering med tabletter à 10 mg (½x1 vecka 1, 1x1 vecka 2, 1½x1 vecka 3 och 2x1 tills de 28/30 tabletterna i förpackningen tar slut, dvs i början av vecka 4). Därefter sker den vanliga underhållsdoseringen via recept på generiskt memantinalternativ med dosering 20 mg 1x1. **Vid nedsatt njurfunktion måste upptitrering av dosen ske särskilt försiktigt och underhållsdosen reduceras**, vanligtvis till 10 mgx1. Vid sväljningssvårigheter kan man ordinera Ebixa lösning 10 mg/g (doseringsflaska som ger 5 mg/pumptryck). En preliminär utvärdering av behandlingseffekten är lämplig att göra efter ca 3 månader och preparatet kan utsättas direkt om inga positiva effekter detekteras. I de fall formell kognitiv testning inte går att genomföra, kan man använda sig av ett särskilt skattningsformulär (ifyylls av anhörig/vårdare) för bedömning av behandlingseffekter vid svår demens, se Demensprogrammet. Kombinationsbehandling med memantin som tillägg till kolinesterashämmare kan vara befogad i vissa fall och under begränsad tid. Det gäller i första hand patienter som primärt har svarat bra på kolinesterashämmare men med tiden progredierat i demensgrad och är nära att behöva omhändertagande i särskilt boende. I sådana fall kan en eventuell synergistisk behandlingseffekt vara av särskilt stort värde. Vid gynnsamt resultat bör man senare, under stabila förhållanden, försöka sätta ut kolinesterashämmaren.

Läkemedelskommittén i Värmland rekommenderar att memantin används som ett komplement till eller ersättning för behandling med kolinesterashämmare vid måttlig Alzheimerdemens. Vid svår Alzheimerdemens kan behandling med memantin ha betydelsefull effekt på såväl kognition som beteendesyntom. Behandlingsförsök rekommenderas därför även på denna indikation, förutsatt att läkemedlet utsätts om ingen övertygande symptomlindring uppnås.

4. Ansvar och kontaktpersoner

Ansvarig för terapiriktlinjerna är Silvialäkare Madelene Johanson, Minnesmottagningen Centralsjukhuset i Karlstad, som utarbetat underlaget i samråd med övriga medlemmar i Utvecklings- och samverkansgruppen för demensfrågor (deltagare från Landstinget i Värmland från Värmlands kommuner och Region Värmland) samt i samarbete med apotekare Linn Andersson, Läkemedelsenheten, Landstinget i Värmland. Implementeringsansvariga är chefer för de verksamhetsområden inom hälso- och sjukvården som handhar utredning och behandling av personer med demenssjukdomar, dvs. i första hand allmänmedicin, internmedicin/geriatrik, neurologi och psykiatri.

5. Definitioner och terminologi

Demens är en symtomdiagnos och innebär en förvärvad, långvarig (minst sex månader) nedgång av en vuxen persons kognitiva funktioner. Minnesstörning är kardinalsymtom men för demensdiagnos ska även andra kognitiva förändringar kunna påvisas. Vanligast är nedgång i språkliga funktioner, visuell uppfattningsförmåga, rumsorientering och praktiska färdigheter. Personlighetsförändring är vanlig. Demens innebär vidare att symtomen är så uttalade att de har lett till nedsatt förmåga för personen att genomföra basala vardagliga aktiviteter (P-ADL) eller att bemästra mer komplexa aktiviteter i hemmet och/eller på arbetet (I-ADL). Det kan till exempel gälla att hantera sin ekonomi eller sköta vanligt förekommande apparatur. Diagnosen Alzheimers sjukdom ställs genom identifiering av typisk klinisk bild (successivt progredierande nedsättning av episodiskt minne och inlärningsförmåga tillsammans med smygande utveckling av ett parietotemporalt eller globalt hjärnskadesyndrom) och uteslutande av andra demensorsaker genom systematisk demensutredning, se vårdprogram!

Beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom, **BPSD**, avhandlas i särskilda terapiriktlinjer från Läkemedelskommittén i Värmland.

6. Underlag för riktlinjerna (fakta)

6.1 Demografiska och hälsoekonomiska kommentarer

Det beräknas att 160 000 svenskar (motsvarande drygt 4 500 värmlänningar) har någon form av demenssjukdom, varav ungefär hälften befinner sig i ett mildt – måttligt demensstadium och hälften i ett stadium av svår demens. Cirka 2/3 av patienterna har Alzheimers sjukdom utan eller med vaskulärt inslag ("blanddemens"), dvs. omkring 100 000 (motsvarande 3 000 värmlänningar). Varje år diagnostiseras cirka 25 000 nya fall av demenssjukdom (motsvarande 700 fall i Värmland). Mot denna bakgrund kan man räkna med att i runda tal 1500 värmlänningar har mild till medelsvår demens på grund av Alzheimers sjukdom eller blanddemens. 2/3 av dessa patienter, alltså 1 000 patienter kan antas tolerera och ha nytta av behandling med kolinesterashämmare. Kostnaden för läkemedelsbehandling utgör en liten del av den totala kostnaden för demensvården, vilken för Sverige har uppskattats till c:a 40 miljarder kronor/år. Detta motsvarar c:a 300 000 kr/demenssjuk person/år, vilket för Värmlands del innebär drygt 1 miljard kr/år! Anhörigas insatser värderas till 10 miljarder årligen.

6.2 Basreferenser

I referenslistan (7.1–7.20) har de nationella myndighetsdokumenten (7.1 – 7.6) störst tyngd och därefter vetenskapligt granskade (referee el motsvarande) översikter (ex 7.7). Övriga referenser bidrar till vetenskapligt (ex 7.9) eller på annat sätt relevant kunskapsunderlag (ex 7.18) för terapirekommendationerna.

6.3 Sammanfattning av basreferenser

Under 2004 ifrågasattes i den massmediala debatten värdet av behandling med kolinesterashämmare.

Upprinnelsen till detta var en artikel i The Lancet som presenterade studieresultat tydande på närmast obefintlig effekt av donepezil vid AD. Flera experter har emellertid kommit med en rad invändningar mot studiens upplägg och det vetenskapliga värdet har framstått som tvivelaktigt.

Den svenska SATS- studien (Swedish Alzheimer Treatment Study, ref 7.8) är en öppen studie som på ett naturalistiskt sätt följt Alzheimerpatienter som behandlats med någon av de registrerade kolinesterashämmarna. Studien har visat att långtidsbehandling med donepezil, galantamin och rivastigmin givit bättre effekt i klinisk vardag än förväntat från randomiserade studier och i synnerhet jämfört med historiska kontroller samt teoretiska modeller. Bortfall på grund av biverkningar har

också varit mindre än förväntat. Det finns ingen vetenskaplig grund för att jämföra studieresultaten mellan de olika preparaten.

I en stor kanadensisk metaanalys (ref 7.7) görs följande generella konklusion: Behandling med kolinesterashämmare leder till blygsamma men signifikanta terapeutiska effekter och lindriga biverkningar, dock med signifikant högre frekvens och ledande till fler terapiavbrott jämfört med placebo. NNT (Numbers Needed to Treat) för kolinesterashämmarna totalt beräknas i metaanalysen till 7. NNH (Numbers Needed to Harm) beräknas till 12. Båda siffrorna värderas som gynnsamma.

Beträffande donepezil och galantamin finns övertygande evidens om effekter på kognition, globalt kliniskt intryck (donepezil) och ADL (galantamin) i randomiserade, kontrollerade studier över 12-52 veckor. Båda läkemedlen ges i 1 dos/dygn. Biverkningsfrekvens och säkerhetsprofil bedöms som gynnsam för båda. Behandlingskostnaden är jämförbar mellan preparaten. Läkemedelsverket har gjort en särskild säkerhetsvärdering av galantamin pga. att det i en MCI-studie framkommit obalans i mortalitet mellan behandlingsgruppen och placebogruppen med påtaglig övervikt för behandlingsgruppen. Någon sådan tendens har dock inte påvisats i omfattande behandlingsstudier gällande demens vid Alzheimers sjukdom.

Även rivastigmin är en väldokumenterad kolinesterashämmare med visad signifikant kognitiv och global effekt, men frekvensen dosberoende kolinergera bieffekter är vid peroral behandling högre än med de två andra preparaten och upptitreringsförfarandet i flera steg kan vara tids- och tålmodsprövande, både för patient/anhörig och för ordinerande läkare. Rivastigmin är den kolinesterashämmare som är bäst dokumenterad då det gäller behandling av Parkinson- och Lewybody-demens. Exelon depotplåster är inte (2013) godkänt för behandling på dessa indikationer, men är beträffande farmakokinetik och tolerans att föredra vid behandling av demens vid Alzheimers sjukdom. Det vanliga underhållsplåstret (9,5 mg/24 timmar), har i studier visat motsvarande effekter på kognition och ADL-funktioner som högsta dosen av kapslarna (6 mgx2), samtidigt som förekomsten av kolinergera biverkningar kunnat reduceras markant. Förklaringen som angivits till detta är den utjämnade farmakokinetiken, där ogynnsamma plasmatorpar kunnat elimineras, liksom ineffektiva plasmadalar. En potentiell konflikt mellan medicinsk ändamålsenlighet och hälsoekonomiska hänsyn, är att behandlingen med Exelon depotplåster sedan 2011 varit avsevärt dyrare än behandling med Exelon kapslar och motsvarande generiska alternativ. 2012 godkändes ytterligare en styrka av depotplåstret, 13,3 mg/24 timmar.

Memantin har i flera randomiserade studier över 12-28 veckor visats förbättra globala och kognitiva funktioner vid behandling av måttlig - svår AD. Effekten värderas i stort som blygsam. Behandlingsstudier tyder på att memantin även kan ha effekt mot icke-kognitiva symtom vid Alzheimers sjukdom, särskilt agitation/aggressivitet. I Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom ges behandlingsförsök med memantin på denna indikation högre prioritet än behandling med antipsykosmedel.

Det finns studier som övertygande visar positiva långtidseffekter på ADL-förmåga under behandling med **vitamin E** i mycket hög dos (2000 IE/d) vid Alzheimers sjukdom med mild – medelsvår demensgrad (ref 7.15 + 7.16). En metaanalys av flera randomiserade studier, där högdos E-vitamin (>400 IE/d) givits vid olika kroniska sjukdomar, har visat tendens till överdödlighet i behandlingsgrupperna (ref 7.17).

Detta har främst gällt personer med coronarsjukdom. E-vitamin ökar blödningsrisken och ska inte ges tillsammans med antikoagulerande läkemedel.

Man har hittills inte funnit evidens för effekt vid MCI eller demens vid Alzheimers sjukdom för övriga prövade läkemedel/substanser. Detta gäller exempelvis vid behandling med **Ginkgo Biloba** eller **östrogen**. Det finns epidemiologiska data som antyder att **statiner** skulle minska risken att drabbas av Alzheimers sjukdom. Konklusiva behandlingsstudier saknas dock helt.

Under de senaste åren har stora förhoppningar funnits om framgång för läkemedelsstudier gällande potentiella "bromsläkemedel" vid Alzheimers sjukdom, dvs. läkemedel som förmår att hejda eller

modifiera den underliggande patogenetiska processen. Det har till exempel gällt immunisering mot Beta-amyloid samt behandling med sekretashämmare och medel som modulerar fosforylering av tau eller mitokondrieaktivitet. Tyvärr har hittills inga studier visat evidens för effekt, men forskningen är fortsatt aktiv och flera svenska centra deltar, t ex i Stockholm/Huddinge, Malmö/Lund och Göteborg/Mölndal.

6.4 Kompletterande medicinska frågeställningar och evidens

Under 2002-2005 bedrev SBU ett omfattande arbete för värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde gällande olika aspekter av demensvården, inkluderande läkemedelsbehandling av demens vid Alzheimers sjukdom. Bedömningen av evidensstyrka angavs på en fyrgradig skala; (1) stark, (2) måttlig, (3) begränsad (4) otillräckligt/motsägande. Arbetet dokumenterades och sammanfattades i **SBU-rapporten Evidensbaserad demensvård** (ref 7.6), vilken offentliggjordes i januari 2006 (fullständig, engelsk version 2008). I rapporten skattas evidensgraden för symtomatisk behandlingseffekt av kolinesterashämmarna vid lätt till måttligt svår Alzheimerdemens som måttlig (2), av memantin vid måttligt svår till svår Alzheimerdemens som begränsad (3) och av Ginkgo Biloba vid demenssyndrom som begränsad (3). Man påpekar att evidensgraderingen för samtliga studier drogs ned beroende på metodologiska problem, i första hand sammanhängande med bortfall av personer i behandlingsgrupperna.

Socialstyrelsens **Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom** (ref 7.1) publicerades i maj 2010. Här anges en evidensbaserad prioritetsordning för olika åtgärder inom områden som demensutredning samt läkemedelsbehandling, såväl mot kognitiva som psykiska och beteendemässiga symtom vid demenssjukdom (BPSD). Dessa prioriteringar bygger i hög grad på det vetenskapliga underlaget i SBU-rapporten. Högsta prioritet i tillstånds- och åtgärdslistan anges i Socialstyrelsens dokument som 1, lägsta som 10. Man anger förekommande, icke rationella aktiviteter inom demensvården som "icke-göra" och aktiviteter med otillräcklig evidens som FoU. Se sammanfattning i bilaga!

7. Referenslista

7.1 Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 – stöd för styrning och ledning. Se www.socialstyrelsen.se

7.2 Information från Läkemedelsverket nr 7/8, dec 2002: Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom (AD). Se www.mpa.se

7.3 Läkemedelsverkets produktmonografier (Aricept 1997, Exelon 1998, Reminyl 2000, Ebixa 2002). Se www.mpa.se

7.4 På väg mot en god demensvård – Promemoria från Socialdepartementet 2003, D: s 2003:47.

7.5 Demenssjukdomar, en litteraturöversikt. SBU-rapport om evidensbaserad demensvård 2006. Fullständig version (552 sidor!) på engelska, 2008: Dementia – Diagnostic and Therapeutic interventions. A Systematic Review. Se www.sbu.se

7.6 National Institute for Clinical Excellence (NICE): Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. TA 111, sept 2007. Se www.nice.org.uk/

7.7 Lanctôt K L et al.: Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ 2003; 169 (6), 557-64.

7.8 a) Wallin Å K, et al.: SATS: Donepezil in Alzheimer's disease: What to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting.

7.8 b) Wallin Å K, et al.: SATS: Alzheimer's disease – Safety and dropout in long-term galantamine treatment in a routine clinical setting: 8th Int Conference on AD/PD, Salzburg, 2007 (Poster).

7.8 c) Minthon L, et al.: SATS: 2-årsresultat av rivastigminbehandling vid Alzheimers sjukdom I klinisk vardag: Svenska Läkaresällskapets riksstämma 2006 (Poster).

7.9 Winblad B et al.: IDEAL. A 6-month, double blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology 2007; 4, 14-22.

7.10 McKeith I et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double blind, placebo-controlled international study. The Lancet 2000; 356 (9247), 2031-6.

- 7.11** Emre M et al.: Rivastigmine for the dementia associated with Parkinson's Disease. N Engl J Med 2004; 351, 29-38.
- 7.12** DeKosky S T et al: Gingko biloba for Prevention of Dementia, JAMA. 2008;300(19):2253-62
- 7.13** Scheltens P, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's & Dementia. 2010;6:1-10.
- 7.14** Scheltens P, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease – results from a randomised, controlled trial. J Alzheimers Dis. 2012;31:225-236.
- 7.15** Sano M et al.: A controlled trial of selegiline, Alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease- The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med. 1997;336(17):1216-22.
- 7.16** Dysken MW et al.: Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease. JAMA. 2014;311(1):33-44.
- 7.17** Miller ER et al.: Meta-Analysis: High-Dosage vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. Ann Intern Med. 2005;142(1):37-46.
- 7.18** Läke medelsboken 2014: www.lakemedelsboken.se >Psykiatri>Demens
- 7.19** The Cochrane database of systematic reviews: Birks J, 2008, issue 3: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. McShane et al., 2008, issue 3: Memantine for dementia. Se www.cohrane.org
- 7.20** Evidence-based Dementia Practice, Blackwell publishing, 2002.

8. Bilaga 1

Sammanfattning av Nationella riktlinjer avseende basal demensutredning samt läke medelsbehandling mot kognitiv svikt vid Alzheimers sjukdom

Basal demensutredning

Enligt Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom bör en basal demensutredning innehålla:

- ☐ **Strukturerad anamnes (prio 1)**
- ☐ **Anhörigintervju (prio 1)**
- ☐ **Bedömning av fysiskt och psykiskt tillstånd (prio 1)**
- ☐ **Kognitiva screeningtest (MMT/MMSE-SR + Klocktest) (prio 1)**
- ☐ **Strukturerad bedömning av funktions- och aktivitetsförmåga (prio 1)**
- ☐ **Datortomografi av hjärnan (prio 2)**
- ☐ **Laboratorieutredning (prio 2)**

För kommentarer, se Demensprogrammet under Diagnostik: "Demensutredning på vårdcentral"

Behandling mot kognitiv svikt vid Alzheimers sjukdom

Enligt Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom bör Hälso- och sjukvården

- ☐ **erbjuda behandling med kolinesterashämmare (donepezil, galantamin och rivastigmin) mot kognitiva symtom till personer med mild - måttlig Alzheimers sjukdom (prio 2)**
- ☐ **erbjuda behandling med memantin mot kognitiva symtom till personer med måttlig - svår Alzheimers sjukdom (prio 3)**

följa upp behandlingen i samband med inställning av dosen och därefter regelbundet, minst en gång per år samt i samband med eventuell utsättning (*prio 1*)

Hälso- och sjukvården bör däremot inte

erbjuda kolinesterashämmare för behandling av lindrig kognitiv störning (MCI) (*icke-göra*)

erbjuda kolinesterashämmare eller memantin för behandling av vaskulär demens (*icke-göra*)

erbjuda kolinesterashämmare eller memantin för behandling av frontotemporal demens (*icke-göra*)

Dokumentet är utarbetat av: Madelene Johanson