

Läkemedelsbehandling vid Alzheimers sjukdom

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-03-24
Version 1:1

- Efter det att denna rapport publicerades har ett acetylkolinesterashämmande läkemedel avregistrerats (takrin) och ett nytt godkänts (galantamin). Ytterligare randomiserade studier, dock med begränsade uppföljningstider, har tillkommit. Ett antal ekonomiska modellanalyser, där extrapolering av effekter och kostnader på 10 års sikt gjorts, har även publicerats.
- Vid SBU pågår arbete med att ta fram en systematisk kunskapssammanställning i vilken en mängd olika åtgärder vid demenssjukdom, bland annat acetylkolinesterashämmande läkemedel, kommer att belysas. Rapporten planeras färdigställas under år 2004. Vetenskaplig utvärdering av dessa läkemedel pågår även vid SBU:s kanadensiska motsvarighet, CCOHTA, och vid NICE i England. Föreliggande Alertrapport kommer därför i nuläget inte att uppdateras.
- Läkemedelsverket har utkommit med rekommendationer kring farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom (2002).

Alerts bedömning

I Sverige beräknas 75 000 personer lida av Alzheimers sjukdom, vilket utgör mellan 40 och 60 procent av alla demenssjukdomar. Sjukdomen uppträder huvudsakligen hos personer över 65 år, men det finns en tidig form som ger symtom redan i 40–50-årsåldern. Det saknas botande behandling men i ökad utsträckning har läkemedel börjat användas för behandling av symtom. Även en rad andra medicinska åtgärder och omvårdnadsinsatser används för att bevara eller förbättra funktionstillståndet hos patienten. Samhällets kostnader för insatser inom omsorgen och särskilda boendeformer för patienter med Alzheimers sjukdom är mycket höga.

I början av år 2000 fanns det i Sverige tre läkemedel av samma typ för symtomatisk behandling av Alzheimers sjukdom (takrin, donepezil, rivastigmin). Användningen av dessa är i ökande med stora variationer i praxis inom landet.

De aktuella läkemedlen har i studier jämförts med en icke verksamt substans med avseende på effekten på patientens funktionsförmåga och livskvalitet. I några fall har också anhöriga skattat effekten av behandlingen.

Under en begränsad tid kan man, hos en mindre grupp patienter, uppnå en förbättring av intellektuella funktioner och i vissa avseenden aktivitet i det dagliga livet (ADL). Bland de som inte förbättras bibehåller en större andel sin funktionsförmåga med aktiv behandling jämfört med placebogrupperna. Det är svårt att värdera den kliniska betydelsen och dess praktiska konsekvenser för patienter och anhöriga i de fall behandlingen haft en positiv effekt. Illamående, diarré och kräkningar förekommer i mindre än 20 procent av fallen. Andra biverkningar såsom arytmier och svimningsanfall förekommer men är ovanliga.

Alert bedömer att det finns viss* vetenskaplig dokumentation om effekter och biverkningar på kort sikt vid behandling med dessa läkemedel. Utifrån nuvarande resultat från preliminära hälsoekonomiska modellstudier kan kostnadseffektiviteten hos dagens läkemedel inte bedömas. En sådan bedömning kräver långtidsresultat och kostnadsdata för vård och omsorg under en längre tidsperiod. Det finns för närvarande därför ringa* vetenskaplig dokumentation om långtidseffekter och kostnadseffektivitet.

Bristen på säker och praktiskt tillämpbar kunskap rörande de medicinska och ekonomiska effekterna av läkemedelsbehandling vid Alzheimers sjukdom pekar på ett stort behov av ytterligare studier där, för patient och anhöriga, betydelsefulla resultat bör studeras.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Metoden

Vid Alzheimers sjukdom förtvinar flera signalsystem i hjärnan. Den så kallade kolinerga hypotesen för behandling av de kognitiva symtomen bygger på principen att en aktivitetshöjning kan uppnås i ett försämrat kolinergt system genom att hämma det nedbrytande enzymet acetylkolinesteras. Läkemedel som hämmar acetylkolinesteras påverkar antagligen inte den nedbrytande sjukdomsprocessen men leder till en ökad aktivitet i kolinerga synapser och en stimulering av hjärnan med positiva effekter framför allt på vakenhetsgrad och minnesfunktioner. Behandling med dagens läkemedel sträcker sig vanligen över flera år om man inte av olika skäl tvingas avbryta behandlingen, vilket t ex sker pga bristfällig effekt av behandlingen.

Målgrupp

I Sverige beräknas 75 000 personer lida av Alzheimers sjukdom, vilken utgör mellan 40 och 60 procent av alla demenssjukdomar. Man beräknar att varje år insjuknar cirka 7 500 personer i sjukdomen. Sjukdomen uppträder huvudsakligen hos personer över 65 år, men det finns en tidig form som ger symtom redan i 40 – 50 årsåldern. En ökning av andelen äldre i befolkningen innebär att sjukdomen kommer att bli vanligare i absoluta tal. Symtomen är i början ofta vaga och diffusa och det brukar vara svårt för patienter och anhöriga att avgöra exakt när sjukdomen började. Samma sak gäller för läkare som ska ställa diagnosen. I samband med att diagnosen ställs kan ofta symtom och händelser som ligger långt tillbaka i tiden härledas till tidiga stadier av sjukdomen. Tidiga symtom kan vara minnesstörning, störd tidsuppfattning, men också svårigheter att hitta ord, tolka sinnesintryck, eller hitta rätt i tidigare välkända miljöer.

Relation till andra metoder

Behandling av demenssymtom med läkemedel är endast en av flera åtgärder i handläggningen av personer med demenssjukdom. Lika viktigt är att tillfredsställa behov av annan vård och omsorg hos patienter och närstående. Att utreda och handlägga personer med demenssjukdom i sjukvården innebär därför också att förmedla kunskap och kompetens till de drabbade, att säkerställa kontinuitet i den fortsatta medicinska handläggningen och tillsammans med omsorgsföreträdare säkerställa de omsorgsinsatser som kan bli nödvändiga.

Det finns idag inga läkemedel eller annan medicinsk behandling som kan förebygga demenssjukdom. I resultaten från retrospektiva studier har man indikationer på att personer som behandlats med anti-inflammatorisk medicinering (NSAID) löper en mindre risk att insjukna i Alzheimers sjukdom.

Ett plantextrakt, Ginkgo biloba, med antioxidativa egenskaper, är prövat i en placebo-kontrollerad, dubbelblind studie på Alzheimers sjukdom [4]. I jämförelse med den grupp som fick en icke verksamt substans visade gruppen som behandlats med Ginkgo biloba signifikant bättre resultat avseende intellektuella funktioner. Det gällde även anhörigas skattning av den dementes ADL-funktion. Effekten på kognitiv funktion var dock mindre än den som beskrivits för kolinerga preparat.

Även en rad andra medicinska åtgärder och omvårdnadsinsatser används för att bevara eller förbättra funktionstillstånd och behandling av associerade symtom och sjukdomar.

Patientnytta

Det är svårt att få grepp om den verkliga nyttan för patienter och anhöriga av läkemedelsbehandling vid Alzheimers sjukdom då det saknas ett enhetligt och väl etablerat mått på patientnytta. Effekten av behandlingen utvärderas vanligen med hjälp av olika skalor som mäter funktion, beteende och kognitiv förmåga (intellektuella funktioner). Tre vanliga skalor är Mini-mental status (MMSE), Clinical Global Impression of Change (CGIC) och Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog). I flertalet studier har man också använt sig av anhörigas skattningar av patientens funktions- och aktivitetsförmåga.

Takrin (Cognex®) har utvärderats i minst fem randomiserade kliniska prövningar med en parallell design. Sammantaget visar en litteraturoversikt [2] att takrin i jämförelse med placebo gav en måttlig förbättring

av kognitiv funktion och beteendestörningar för en liten grupp patienter i tre av tio studier. I övriga studier fanns det ingen sådan effekt. Bortfallet i dessa studier var mellan 40 och 60 procent pga biverkningar [2].

I en tidig studie av donepezil (Aricept®) jämfört med placebo [9] bedömdes effekten på livskvalitet både hos patienter och anhöriga. Signifikanta effekter till fördel för donepezil noterades för patientens självskattning, dock inte för den skattning som anhöriga gjorde. Inte heller noterades någon skillnad i ADL utifrån anhörigas skattning av patientens funktionsförmåga. Donepezil har också studerats under 24 veckor [10]. Efter 24 veckor låg 80 procent av patienterna, som fått aktiv substans, över utgångsvärdet för ADAS-Cog, medan siffran för placebo var 58 procent. I den senare studien var också anhörigas skattning av patientens funktionsförmåga signifikant högre för den grupp som behandlats med läkemedel i jämförelse med placebogruppen.

Rivastigmin (Exelon®) har studerats i en studie under 26 veckor [1] och visade signifikanta skillnader gentemot placebo avseende kognitiva funktioner, globala funktioner, ADL och sjukdomsgrad. Andelen patienter som var oförändrade eller förbättrade i sina kognitiva funktioner efter 26 veckor var 56 procent, medan andelen för placebo var 27 procent. I en nyligen publicerad europeisk–amerikansk multicenterstudie kunde ovanstående fynd i stort sett reproduceras [11].

Det är svårt att värdera de praktiska konsekvenserna för patienter och anhöriga av ovanstående fynd. Utifrån den sjukdomsprocess som är aktuell vid Alzheimers sjukdom kan man inte förvänta sig att behandling med kolinerga läkemedel leder till en väsentlig förbättring av patientens hälsotillstånd. Dock kan upprätthållande av hjärnans funktioner en begränsad tid i sig betraktas som ett terapeutiskt framsteg. Utifrån klinisk praxis visar det sig att patienter som antingen blivit något förbättrade eller kvarstår på samma funktionsnivå, har en högre delaktighet och närvaro i det dagliga livet, än när de inte fick läkemedelsbehandling. För en enskild patient kan läkemedelseffekten vara skillnaden mellan att kunna eller inte kunna klä sig eller delta i hushållsarbetet. Anhöriga har beskrivit hur patientens beteendestörningar minskar under pågående behandling.

Se Läkemedelsverkets produktmonografier över Exelon® och Aricept®.

<http://www.mpa.se/mono/exelon.html>

<http://www.mpa.se/mono/aricept.html>

Komplikationer och biverkningar

Biverkningarna vid användning av acetylcholinesterashämmande läkemedel är relaterade till de perifera effekterna av den kolinerga stimuleringen [6]. Förekommande biverkningar är illamående, diarré och kräkningar. Cirkulatoriska biverkningar (arytmier, svimning) förekommer men är mindre vanliga. En hög förekomst av transaminasstegringar (leverpåverkan) har inneburit att takrin varit svårt att administrera och i många fall lett till att behandlingen avbrutits. Takrin (Cognex®) kommer att avregistreras den 1 mars 2000 pga leverbiverkningar.

Kostnader och kostnadseffektivitet

För att bedöma värdet med läkemedelsbehandling av Alzheimers sjukdom bör läkemedelskostnaden relateras till andra kostnader i samhället för sjukdomen. Personer med demenssjukdomar beräknades år 1991 kosta samhället 30 miljarder kronor i form av vård och omsorg [13]. Enligt Svenska Kommunförbundets Äldreberedning (1999) är för närvarande cirka två tredjedelar av samtliga personer i särskilda boenden demenssjuka.

Årskostnaden för en plats i särskilt boende varierar mellan 300 000 och 400 000 kronor. En viktig faktor som påverkar behovet av samhällets vård och omsorg är hur det sociala nätverket kan komma att förändras. En förväntad fortsatt ökning av andelen ensamboende kommer att öka samhällets kostnader. Alzheimers sjukdom torde svara för hälften av kostnaderna för demensvården.

I kostnaden för det första årets behandling ingår, förutom själva läkemedlet på 11 000 – 15 000 kronor, demensutredningen på cirka 4 000 kronor. Övriga kostnader för kompletterande utredningar, vårdplanering, information till patienter och anhöriga varierar mellan 3 000 och 10 000 kronor. Denna kostnad är utöver omvårdnads- och omsorgsinsatser. Dessutom bör en patient som behandlas med acetylcholinesterashämmande läkemedel ha regelbunden kontakt med primärvården (cirka 4 gånger per

år). En låg skattning av sjukvårds kostnaderna under det första året är 20 000 – 30 000 kronor. Denna kostnad ska ställas i relation till eventuella besparingar i andra sektorer och eventuella effekter på patienternas välbefinnande.

Det saknas prospektiva randomiserade studier med insamling av hälsoekonomiska data som omfattar både kostnader och effekter. Hittills publicerade data bygger på retrospektiva analyser, extrapoleringar och modeller. Med hjälp av hälsoekonomiska modellanalyser har man försökt att beräkna konsekvenserna för demensvårdens kostnader vid läkemedelsbehandling av Alzheimers sjukdom. Wimo och medarbetare [12] antyder att om alla patienter med Alzheimers sjukdom och Mini-mental test (MMSE) mellan 10 och 24 poäng (cirka 52 procent av de som har Alzheimer) behandlas med fulldos takrin under nio år blir den totala kostnadsminskningen för samhället 1,3 miljarder kronor eller 144 miljoner kronor per år. Besparingar på 7,5 procent av den totala samhällskostnaden har visats i en amerikansk modellberäkning där även patienter som avbröt behandlingen eller fick låg dos ingick i analysen [3]. Resultaten av två nyligen publicerade studier tyder på måttliga besparingar eller kostnadsneutralitet för donepezilbehandling [5,7]. Ovanstående studier bygger emellertid på antaganden om preparatens långsiktiga effekter. Långtidsdata med hälsoekonomisk utvärdering saknas fortfarande.

Sjukvårdens struktur och organisation

Tidig upptäckt av demens sker sällan i primärvården idag [8]. Ofta sker demensutredning i ett samarbete mellan distriktsläkare och specialist. På många orter finns demenssteam, som utöver den medicinska delen, bedömer patientens funktioner och medverkar till anpassade sociala lösningar. Samarbetet mellan sjukvård och omsorg (privat eller kommunal) utvecklas på många håll i landet i riktning mot ett integrerat arbetssätt kring demenssjukdomen. En ökad användning av läkemedel i syfte att fördröja sjukdomsutvecklingen ställer större krav på primärvården.

Utbredning i Sverige

Försäljningen i Sverige av takrin, donepezil och rivastigmin uppgick 1997 och 1998 till 18 respektive 55 miljoner kronor (AUP). Utifrån försäljningen de första nio månaderna 1999 beräknas helårsförsäljningen uppgå till 100 miljoner kronor.

Pågående forskning

Det finns flera nya läkemedel som är föremål för klinisk prövning. Ett av dessa, propentofyllin, kan under vissa förutsättningar redan förskrivas på licens i Sverige. Efter att en första registreringsansökan inom EU blivit avslagen under 1999, pågår nu planeringen av nya läkemedelsprövningar.

Sakkunnig

Jan Marcusson, Professor, Geriatriska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping.

Kommenterat av

Sture Eriksson, Docent, överläkare, Geriatriska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Agneta Nordberg, Professor, överläkare, Geriatriska kliniken, Huddinge Sjukhus, Huddinge.

Anders Wallin, Professor, överläkare, Psykiatriska kliniken, Mölndals sjukhus.

Anders Wimo, Docent, distriktsläkare, Bergsjö hälsocentral.

Representanter för Pfizer, Novartis, Parke-Davis, Hoechst-Marion Roussel.

Referenser

1. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tart-rate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Ger Psycho-pharmacol* 1998;1:55-65.
2. Glennie J. The efficacy of Tacrine and measurement of outcomes in Alzheimer's disease. Technology overview: Pharmaceuticals, issue 5.0, CCOHTA, Canada, 1997.
3. Henke CJ, Burchmore MJ. The economic impact of tacrine in the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics* 1997;19:330-345.
4. Le Bars PL, Katz MM, Berman N et al. A placebo-controlled, double blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997;278:1327-32.
5. Neumann PJ, Hermann RC, Kuntz KM, et al. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1138-45.
6. Nordberg A, Svensson A-L. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. A comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Safety* 1998;19:465-480.
7. O'Brien BJ, Goeree R, Hux M, Iskedjian M, Blackhouse G, Gagnon M, Gaithier S. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:570-578.
8. Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care. The Linköping study. *Dementia*. In press, 1999.
9. Rogers SL, Friedhoff LT et al. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimers disease. Results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;7:293-303.
10. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhof LT et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimers disease. *Neurology* 1998;50:136-145.
11. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stahelin HB, Hartman R, Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-640.
12. Wimo A, Karlsson G, Nordberg A, Winblad B. Treatment of Alzheimer's disease with tacrine: a cost-analysis model, *Alzheimer Dis Assoc Disorders* 1997;11:191-200.
13. Wimo A, Karlsson G, Sandman PO, Corder L, Winblad B. Cost of illness due to dementia in Sweden. *Int J Geriatric Psychiatry* 1997;12:857-861.