

Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom (AD)

I januari 2002 anordnade Läke­medelsverket en workshop om farmakologisk behandling vid Alzheimers sjukdom. Rekommendationen har fokuserats på kognitiva effekter av kolinesterashämmare. Inför mötet hade en frågeenkät sänts till 50 vårdcentraler med frågor om behandling av dementa patienter. Trettioen av vårdcentralerna svarade och de vanligaste frågorna var:

När bör kolinesterashämmare sättas ut?

Hur följer man på bästa sätt upp behandlingen?

Vilka skillnader finns mellan de tillgängliga preparaten?

Föreliggande dokument försöker bl.a. besvara dessa frågor. Läs mer på **sidan 7**.

Enheten för Medicinteknik

Den första september 2001 fick Läke­medelsverket ett nytt ansvarsområde och en ny enhet – Medicinteknik. I detta nummer presenterar den nya enhetschefen sin enhet. Du kan bland annat läsa om Läke­medelsverkets respektive tillverkarens ansvar, CE-märkning, egentillverkade produkter och vad lagen säger om medicintekniska produkter. Läs på **sidan 3**.

Biverkningsnytt

Hepatit i samband med donepezil-behandling

Tidigare har Läke­medelsverket efterfrågat rapporter om misstänkta fall av donepezil – utlöst leverskada. I detta nummer presenteras ett fall av hepatit som rapporterats till Biverkningsenheten på Huddinge Universitetssjukhus. Ett observandum i detta fall var att patienten kunde byta till en annan kolinesterashämmare utan att leverpåverkan noterades. Läs om fallet på **sidan 65**.

Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer under perioden 1969–2001

En genomgång har gjorts av biverkningsrapporterna av misstänkt encefalit i samband med vaccination, som registrerats i Läke­medelsverkets biverkningsdatabas SWEDIS under åren 1969-2001. Denna genomgång stämmer med bilden från tidigare studier som är gjorda – encefalit är en ovanlig biverkning till de vaccinationer som ingår i vaccinationsprogrammet i Sverige och det är mycket sällsynt att personer får bestående men. **Se sidan 66**.

Nya Läkemedel

Concerta (metylfenidathydroklorid) har godkänts som det första centralstimulerande läkemedlet för behandling av ADHD. En fördel är att läkemedlet kan ges en gång dagligen. Läkemedlet får endast förskrivas av specialister i barn- och ungdomspsykiatri samt barnneurologi med habilitering. **Sidan 76**.

Xigris (rekombinant humant aktiverad protein C) har godkänts för behandling av vuxna patienter med svår sepsis och multipel organsvikt som tillägg till adekvat standardbehandling. Läkemedlet innebär en ny farmakologisk princip som kan vara av värde som tilläggsbehandling. Den viktigaste risken med behandlingen är en ökad incidens av allvarliga blödningar. **Sidan 90**.

Tamiflu (oseltamivir) har godkänts för behandling av influensa hos barn och vuxna samt som profylax till vuxna. En fördel gentemot den tidigare neuroaminidashämmaren zanamivir, är att läkemedlet kan tas oralt. Behandlingseffekten förefaller väsentligen likvärdig med den som ses vid behandling med zanamivir. **Sidan 84**.

Evra (etinylestradiol och norelgestromin) är ett transdermalt depåplåster som godkänts som preventivmedel för kvinnor. Inga säkra terapeutiska, säkerhetsmässiga eller andra patientfördelar har påvisats jämfört med orala kombinerade p-piller. P.g.a. den stora mängden etinylestradiol i Evra medför felaktig hantering av överblivna plåster större hormonell miljöbelastning än kominerade orala p-piller. **Sidan 79**.

Innehåll

Observanda

Enheten för Medicinteknik vid Läkemedelsverket	3
Produktinformation om godkända naturläkemedel nu på Läkemedelsverkets hemsida, www.mpa.se	6

Alzheimer

Rekommendationer	7
------------------------	---

Bakgrundsdokumentation

Demenssjukdomar – definition, indelning och förekomst	17
Alzheimers sjukdom – patofysiologi	21
Diagnostik och utredning av Alzheimers sjukdom	27
Behandling av kognitiva symtom – kolinesterashämmare	33
Behandling av kognitiva symtom med kolinesterashämmare – Effektivvärdering, behandlingstid och utsättning	36
Kolinesterashämmare, farmakokinetik, interaktioner och biverkningar	40
Behandling av psykiska problem hos patienter med demenssjukdom	45
Bortfallsproblemet i läkemedelsstudier av demenssjukdomar	48
Hälsoekonomiska aspekter på behandling med kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom	53
Framtida behandlingsstrategier	60

Biverkningsnytt

Hepatit i samband med donepezil-behandling	65
Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer under perioden 1969–2001	66

Läkemedelsmonografi

Arcoxia	73
Aurizon	75
Concerta	76
Evra	79
Kineret	81
Tamiflu	84
Xigris	91

Veterinärläkemedelsmonografier

Caninisulin vet.	94
Frontiline vet.	95
Scalibor	96

Översikt över läkemedelsmonografier

Biverkningsblanketter

Biverkningsblankett	107
Vad ska rapporteras?	108
Biverkningsblankett för djur	109



Information från Läkemedelsverket

Box 26, 751 03 Uppsala
Telefon 018-17 46 00
Telefax: 018-54 85 66

Ansvarig utgivare:
Gunnar Alvan

Redaktion:

Brigita Jansson Delslind, Christina Brandt,
Björn Beermann och Malika Hadrati
Ytterligare exemplar kan rekvireras från

**Enheten för läkemedelsinformation och
läkemedel i användning**

ISSN 1001-7104

Elanders Gotab 40969, Stockholm 2002

Enheten för Medicinteknik vid Läkemedelsverket

Uppdrag och verksamhet

Den första september 2001 fick Läkemedelsverket (LV) ett tredje ben att stå på! Fram till detta datum hette benen Läkemedel och Läkemedelsnära produkter. Nu har Läkemedelsverket alltså ytterligare ett uppdrag, Medicinteknik!

Den medicintekniska tillsynsverksamheten var, fram till flytten, ett uppdrag för Socialstyrelsen (SoS). Under slutet på 1990-talet framkom tanken att stora delar av den tillsyn som skedde via Socialstyrelsen sannolikt skulle passa bättre in i Läkemedelsverkets uppdrag. Baserat på en utredning som gjordes av konsulten Sven-Erik Bergman slog Regeringen fast att den medicintekniska tillsynsverksamheten skulle delas mellan SoS och LV. Resultatet blev att Läkemedelsverket ansvarar för tillsynen av tillverkare och produkter medan tillsynen över produkternas yrkesmässiga användning ligger kvar på Socialstyrelsen.

Sjukvårdens olycksrapportering enligt Lex Maria skall fortsatt göras till Socialstyrelsens regionala tillsynsenheter.

Fram till början på 90-talet var området medicinteknik oreglerat. Idag regleras området av tre olika EU-direktiv.

Den uppgift, för ökad säkerhet inom medicinteknik, som Läkemedelsverket haft under ett drygt år förtydligas i denna artikel.

Läkemedelsverkets ansvar

Sedan den 1 september 2001 utövar Läkemedelsverket, med stöd av förordningen (1993:876) om medicintekniska produkter (ändrad genom förordningen (2001:552)), tillsyn över medicintekniska produkter och deras tillverkare. Läkemedelsverket svarar också för de föreskrifter som behövs för att klargöra de krav som anges i 6 § lagen (1993:584) om medicintekniska produkter.

Socialstyrelsen utövar tillsyn över hur medicintekniska produkter används inom hälso- och sjukvården samt över de produkter som tillverkas inom vården och som endast skall användas i den egna verksamheten.

Även andra myndigheter ansvarar för verksamhetsområden som berör medicintekniska produkter.

Exempel på sådana myndigheter är: Elsäkerhetsverket, Statens strålskyddsinstitut och Arbetsmiljöverket.

Gemensamma regler i alla EU-länder

Begreppet medicinteknisk produkt är definierat i lagen (1993:584) om medicintekniska produkter. Definitionen innefattar ett mycket brett område med produkter som är avsedda att användas inom alla delar av hälso- och sjukvården. Ur teknisk synvinkel täcker begreppet allt från små enkla produkter till stora avancerade system.

Medicintekniska produkter har fått en allt större betydelse inom vården och har nu en direkt avgörande betydelse för diagnostik och behandling. I vissa fall en direkt livsuppehållande funktion. Tillgången till bra och säkra medicintekniska produkter är en väsentlig förutsättning för dagens hälso- och sjukvård.

Samhällets krav på medicintekniska produkter återfinns i lagen om medicintekniska produkter och de föreskrifter som Läkemedelsverket utfärdar i anslutning till denna lag. De svenska medicintekniska författningarna är sedan 1993 anpassade till de gemensamma säkerhetskrav som utarbetats inom EU.

Det är viktigt att notera att det är tillverkarens syfte och verkningsmekanismen hos produkten, inte konstruktionen eller användaren, som avgör om produkten blir en medicinteknisk produkt. Med tillverkare avses den (legale) tillverkare som har ansvaret för produkten när den sätts ut på marknaden. Den som sätter ihop, förpackar, bearbetar, märker eller anger syftet för en medicinteknisk produkt som släpps ut på marknaden i eget namn tar på sig ett tillverkaransvar för produkten. Likaså blir den som författar eller översätter instruktioner för handhavandet betraktad som tillverkare.

Grundläggande krav

Regler för medicintekniska produkters beskaffenhet, provning och kontroll återfinns i tre produktdirektiv utfärdade av EU.

Genom direktiven inför EU gemensamma krav i

90/385/EEG	om aktiva medicintekniska produkter för implantation
93/42/EEG	om medicintekniska produkter
98/79/EG	om medicintekniska produkter för in vitro diagnostik

syfte att upprätthålla produkternas säkerhet och trygga den fria rörligheten av varor inom Europa. De regler och krav som återfinns i direktiven har införlivats med den svenska lagstiftningen.

Varje medicinteknisk produkt som släpps ut på marknaden måste uppfylla kraven i regelverket, oavsett hur och av vem produkten skall användas och oavsett vilka risker som är förknippade med användandet.

Väsentliga krav

Under de grundläggande kraven finns de s.k. väsentliga kraven. De innebär i korthet att säkerhet och prestanda måste styrkas och att eventuella biverkningar och risker måste beskrivas. Tillverkaren måste också genom en riskanalys visa att de fördelar som produkten ger uppväger eventuella biverkningar. Information om användning, användningsområde, risker etc. skall anges på produkten eller, om det inte är möjligt, i en medföljande bruksanvisning.

Tillverkarens egenkontroll i kombination med tekniskt underlag och en försäkran om att produkten uppfyller kraven skall normalt vara en tillräcklig åtgärd för att få släppa ut en medicinteknisk produkt på marknaden (se nedan under produktklasser).

Bedömning av tredje part

För vissa produkter krävs dock att en tredje part, ett s.k. anmält organ (Notified body), deltar i utvärderingen och kan styrka att produkten uppfyller kraven.

Ett anmält organ är en oberoende provnings/certifieringsorganisation som har kompetens att bedöma egenskaper hos varor och tjänster. De svenska organ (SEMKO & SP) som ackrediterats av SWEDAC (Styrelsen för teknisk ackreditering) anses uppfylla dessa krav.

En produkt som bedömts och CE-märkts i ett land har tillträde till hela EES-marknaden.

Tillverkarens ansvar

CE-märkning

Alla medicintekniska produkter, som inte är specialanpassade eller avsedda för klinisk prövning, skall bära CE-märket då de släpps ut på marknaden.

Ansvar för att produkten överensstämmer med produktkraven ligger på tillverkaren som också sätter CE-märket på produkten. CE-märkningen innebär alltså inte att produkten godkänts av en myndighet. Medicintekniska produkter delas in i fyra riskklasser (I, IIa, IIb och III) där klass I är den lägsta riskklassen.

När det gäller produkter i klass I kan tillverkaren själv bedöma om produkten uppfyller gällande krav. För aktiva implantat och medicintekniska produkter i klasserna IIa, IIb eller III måste bedömningen göras i samarbete med ett anmält organ.

Ibland kan medicintekniska produkter även behöva CE-märkas enligt andra författningar än de som behandlar medicinteknik.

Skyldighet att rapportera

Tillverkaren skall fortlöpande övervaka hur hans produkter fungerar i praktiskt bruk. Han skall dessutom rapportera varje allvarlig olycka och tillbud som orsakats av CE-märkta produkter (s.k. vigilansrapportering). Vid allvarlig händelse med produkten eller risk för sådan skall tillverkaren anmäla detta till Läkemedelsverket inom tio dagar om dödsfall inträffat, och inom 30 dagar i övriga fall. Det är också tillverkaren, eventuellt genom leverantören, som skall informera användarna om t.ex. återkallande, åtgärder som skall vidtas eller risker som har samband med en medicinteknisk produkt. Krav på den så kallade vigilansrapporteringen finns i Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd LVFS 2001:8.

Produktklasser och analys

Klassningen av medicintekniska produkter bygger på de risker som människokroppen kan utsättas för på grund av produktens konstruktion, tillverkningsätt eller användning. Tillverkaren ska med utgångspunkt i de regler som anges i bilaga nio till föreskrifterna (LVFS 2001:6) om medicintekniska produkter fastställa vilken klass produkten tillhör och därefter fastställa vilken procedurer som bör tillämpas för att säkerställa att den uppfyller regelverkets samtliga krav.

Klass I: Anmälan till Läkemedelsverket

Tillverkare av medicintekniska produkter i klass I kan själva bedöma om produkterna uppfyller gällande krav.

Klass IIa: Tredjepartsbedömning tillkommer

Klass IIa kräver bedömning av ett anmält organ (tredjepartsbedömning) ur vissa aspekter.

Klass IIb och klass III: Måste bedömas av tredje part

Produkter i klass IIb och klass III har en hög riskpotential och skall alltid bedömas av ett anmält organ.

Vissa specialregler

Specialanpassade produkter

Specialanpassade produkter kallas de produkter som tillverkas efter anvisning från t.ex. läkare eller sjukgymnast och som är avsedda att användas av en individuell patient. De skall uppfylla de väsentliga kraven. Produkten skall märkas ”specialanpassad produkt” och skall inte bära CE-märket.

Svenska tillverkare och auktoriserade representanter av specialanpassade medicintekniska produkter skall ansöka om registrering hos Läkemedelsverket. Exempel på tillverkare är tandtekniska laboratorier, hjälpmiddelscentraler, ortopedtekniska avdelningar och ototekniska laboratorier. Företagsdata och typ av specialanpassningar registreras, inte produkterna i sig.

Produkter för klinisk prövning

Från och med den 14 juni 1998 är anmälan om klinisk prövning obligatorisk för alla försök på människor som företas i syfte att utvärdera en medicinteknisk produkts säkerhet och/eller prestanda. Försök som påbörjats före den 14 juni 1998 får slutföras enligt de regler som gällde då försöket initierades.

Detta är en följd av att endast produkter som uppfyller de krav och villkor som anges i 9 § lagen (1993:584) om medicintekniska produkter får släppas ut på marknaden eller tas i bruk.

Ett anmält organs bedömning av aktiva implantat, produkter i klass III och invasiva produkter för långvarigt bruk i klass IIa och IIb skall grundas på kliniska uppgifter. I de fall bedömningen skall baseras på klinisk prövning skall en ansökan om att få

påbörja prövningen ställas till Läkemedelsverket, som har 60 dagar att ta ställning till ansökan.

Egentillverkade produkter

Egentillverkade produkter, dvs sådana medicintekniska produkter som tillverkas inom hälso- och sjukvården samt tandvården och som endast skall användas inom den egna verksamheten, omfattas inte av Läkemedelsverkets föreskrifter. Kravet på dessa produkter regleras genom Socialstyrelsen enligt SOSFS 2001:12.

Läkemedelsverkets marknadskontroll

Läkemedelsverket övervakar att tillverkare och produkter uppfyller regelverkets krav. För att kunna bedriva den nödvändiga kontrollen har Läkemedelsverket rätt att få de upplysningar och handlingar som behövs samt att få tillträde till områden, lokaler och andra utrymmen, där medicintekniska produkter finns. Upptäcks brister kan Läkemedelsverket kräva att problemet åtgärdas, införa säljförbud för produkten/produkterna och/eller kräva att samtliga berörda produkter återtas. För att nå alla användare kan en tillverkare behöva genomföra varningsannonsering.

Vårdgivarens rapporteringsskyldighet

Olyckor och tillbud med medicintekniska produkter skall av användare anmälas till den berörda tillverkaren och till Läkemedelsverket enligt Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2001:12) om användning och egentillverkning av medicintekniska produkter i hälso- och sjukvården. En blankett för rapporteringen finns att hämta på Socialstyrelsens hemsida.

Gällande bestämmelser

Lagen (1993:584) om medicintekniska produkter

Lagen om medicintekniska produkter är i kraft sedan den 1 juli 1993. Den svenska lagen är harmoniserad med EG-direktiven. Förutom allmänna regler för hela området innehåller den nyckelbestämmelser ur EG:s tre produkt direktiv inom det medicintekniska området.

Förordning (1993:876, senaste ändring 2001:552) om medicintekniska produkter

Förordningen innehåller kompletterande regler till lagen, bl.a. bemyndigas Läkemedelsverket att meddela föreskrifter. Förordningen innehåller också information om avgifter för registrering m.m.

Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd

Detaljregler för aktiva medicintekniska produkter för implantation finns i LVFS 2001:5, för medicin-

tekniska produkter i LVFS 2001:6 (ändrad genom LVFS 2002:2) och för invitrodiagnostiska medicintekniska produkter i LVFS 2001:7. Tillverkares skyldighet att rapportera olyckor och tillbud med medicintekniska produkter presenteras i LVFS 2001:8.

*Lennart Philipson
Enheten för Medicinteknik*

Produktinformation om godkända naturläkemedel nu på Läkemedelsverkets hemsida, www.mpa.se

Sedan den 25 oktober finns nu produktresuméer och bipackssedlar även för naturläkemedel publicerade på Läkemedelsverkets hemsida.

Produktresumén (SPC, Summary of Product Characteristics) sammanfattar den dokumentation som ligger till grund för godkännandet av ett läkemedel eller naturläkemedel. Texten är granskad av Läkemedelsverket. För vanliga läkemedel baseras FASS-texten på detta dokument medan naturläkemedlen ej presenteras i bokform på motsvarande sätt.

Även bipackssedeltexter (PIL, Product Information Leaflet) för naturläkemedel publiceras nu på hemsidan. Denna information medföljer förpackningen och är riktad till patienten. Texten utgår från produktresumén och godkänns även den av Läkemedelsverket.

Produktresuméer och bipackssedeltexter hittas nu på hemsidan under Läkemedel (högst upp)/Naturläkemedel/Produktinformation.

Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till kognitiv störning och demens. Sjukdomen har en karaktäristisk klinisk bild och är möjlig att diagnostisera efter utredning. I tidig sjukdomsfas innan demenssyndromet utvecklats behövs ibland en uppföljande medicinsk bedömning (vanligen efter mer än sex månader) för att diagnosen skall kunna ställas. Behandling med kolinesterashämmare är indicerad vid mild till måttlig sjukdomsgrad. Behandlingsuppföljning med inriktning på dositeringsfrågor och tolerabilitet bör ske efter en till tre månader och värdering av effekten på kognitiva funktioner tidigaste efter sex till 12 månader. Stabilisering av den kognitiva funktionsförmågan talar för en positiv behandlingseffekt.

Bakgrund

Demenssjukdomarna är progressiva och medför stor förlust av autonomi och kognitiva funktioner samt förkortad livslängd. Kognitiva funktioner innefattar bl.a. minne, uppmärksamhet, uppfattningsförmåga, tänkande, förståelse, språklig och spatial förmåga, insikt, planering och praktisk förmåga. Demens är ett syndrom som uppstår i vuxen ålder. Enligt de flesta diagnostiska kriterierna för demens skall den kognitiva störningen vara bestående (>6 månader enligt ICD-10), och medföra nedsatt ADL-förmåga (Aktiviteter i Dagliga Livet). Diagnosen kan ej ställas under en pågående akut konfusion.

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens och orsakar ensam eller i kombination med annan sjukdom drygt 60% av alla demenstillstånd. Den andra stora sjukdomsgruppen, vaskulär demens, innefattar demenstillstånd orsakade av cerebrovaskulära skador. Det är vanligt med en samtidig förekomst av vaskulär skada vid Alzheimers sjukdom ("blanddemens"), speciellt hos äldre patienter. Parkinsons sjukdom med demens, Lewy Body- och frontotemporal demens är exempel på andra neurodegenerativa demenssjukdomar.

Antalet individer med demens i Sverige beräknades år 2000 uppgå till cirka 130 000. Av dessa bodde uppskattningsvis 75 000 personer i kommunens särskilda boendeformer (demensgruppboenden och sjukhem). Den åldersklassspecifika prevalensen ökar i det närmaste exponentiellt med stigande ålder: från cirka 1% vid 65 års ålder till 20–25% i åldrarna över 80 år.

Bruttokostnaderna för demenssjukdomarna i Sverige beräknades år 2000 till 38 miljarder kronor, medan nettokostnaderna bedömdes vara cirka 27

miljarder. Största delen ligger inom den kommunala sfären (cirka 31 miljarder, 81%). Kostnaderna för landstingen beräknades till cirka 1,6 miljarder, medan värdet av den informella vården bedömdes vara cirka 5,3 miljarder. Läkemedel till demenssjuka bedömdes kosta cirka 400–500 miljoner varav cirka 180 miljoner utgjordes av kostnader för kolinesterashämmare. En basal demensutredning inom primärvården bedöms kosta cirka 5 000 kronor.

Neurokemi och neuropatologi

Alzheimers sjukdom är en progredierande neurodegenerativ sjukdom med utbredning som vanligen startar i hippocampus-regionen och med senare spridning till bakre delarna av gyrus cinguli och i temporoparietala barkområden. Det föreligger störningar i flera olika neurotransmittersystem, som acetylkolin-, glutamat- och monoaminerga system. Neuropatologiskt karakteriseras de angripna regionerna av senila plaques, bestående av framför allt β -amyloid, och neurofibrillära tangles som består av hyperfosforylerat tau protein. Enligt den s.k. amyloidkaskadhypotesen är den primära faktorn en störning i amyloidmetabolismen med åtföljande abnorm inlagring av plaque-bildande β -amyloid. Sannolikt samverkar flera olika mekanismer till nervcellsdöden.

Risikfaktorer

De viktigaste riskfaktorerna för Alzheimers sjukdom är hög ålder och olika ärftliga faktorer. Den genetiska varianten $\epsilon 4$ för apolipoprotein E (apo $\epsilon 4$), som förekommer hos cirka 15% av Sveriges befolkning, ökar risken för Alzheimers sjukdom med tre gånger

hos individer med en $\epsilon 4$ -allel och med åtta till tio gånger hos individer med två $\epsilon 4$ alleler. Apo $\epsilon 4$ allelen är en s.k. sårbarhetsgen. En mycket liten del av alla Alzheimer-fall har en direkt genetisk etiologi. I dessa familjer nedärvs sjukdomen autosomt dominant, och debutåldern är i regel under 70 år. De sjukdomsframkallande orsakerna skiljer sig även mellan dessa fall av s.k. familjär Alzheimers sjukdom: flera olika mutationer på kromosomerna 21, 14 och 1 har beskrivits. Det har länge varit känt att praktiskt taget alla individer med Downs syndrom, d.v.s. trisomi för 21-kromosomen, utvecklar demens på basen av Alzheimers sjukdom.

På senare år har flera stora populationsstudier visat en koppling mellan vaskulära riskfaktorer som högt blodtryck, diabetes och rökning och såväl vaskulär demens som Alzheimers sjukdom med sen debut (>65 år).

Följande faktorer har associerats med en oberoende riskökning enligt longitudinella populationsstudier: kvinnligt kön, låg utbildningsnivå, egentlig depression tidigare i livet, ett bristande socialt nätverk och en stimulansfattig miljö. Omvänt har en riskminskning påvisats bland personer som långtidsbehandlats med antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), östrogen respektive statiner. Det bör poängteras att dessa faktorer är relaterade till sjukdomen i fråga, och att eventuella orsakssamband ännu ej är klarlagda.

Klinisk bild och utredning

Symtombild i tidiga respektive sena stadier

Alzheimers sjukdom debuterar smygande och i den tidiga fasen är symtomen vaga. I ett tidigt stadium av sjukdomen uppfyller patienten inte kriterierna för "demens", utan snarare kriterierna för lindrig kognitiv störning (MCI, mild cognitive impairment). Glömska i form av försämrat episodiskt närminne är det vanligaste tidigsymtomet. Koncentrationssvårigheter, lätta språkstörningar och orienteringssvårigheter i nya miljöer tillkommer successivt och avspeglar spridningen av neurondegenerationen till temporoparietala cortex. I tidigt skede har patienten insikt i sina problem och kan med hjälp av olika strategier till viss del kompensera för sin kognitiva nedsättning. Depressiva symtom är mycket vanliga, liksom en nedsatt initiativförmåga. Personligheten är tämligen väl bevarad, men sjukdomsinsikten kan vara nedsatt. Längre fram i förloppet blir

minnesnedsättningen allt tydligare och dysfasi, dyspraxi, dysgnosi och visuospatiala svårigheter tillkommer. Funktionsnivån påverkas, och patienten klarar inte sitt dagliga liv utan hjälp. Personlighetsförändringar, beteendemässiga och psykiska symtom som hallucinos, vanföreställningar, ångest, depression och rastlöshet är vanliga. Flytt till boende med heldygnstillsyn blir oftast nödvändigt.

Avgörande för om patienten kan bo kvar hemma är demensens svårighetsgrad, förekomst av andra sjukdomar och patientens sociala omständigheter, speciellt anhörigas insatser. Symtom som aggressivitet, sömnstörningar, rastlöshet och inkontinens kan försvåra fortsatt vård i hemmet. Vid måttlig till svår demens är det vanligt med extrapyramidala symtom, som rigiditet och hypokinesi, och senare förekommer ibland myoklonus och epileptiska anfall. I detta avancerade sjukdomsstadium har samtliga ovan beskrivna kognitiva funktioner gravt försämrats. Minnet är endast fragmentariskt, den språkliga förmågan avtar och verbal kommunikation med patienten blir till slut omöjlig. Förmåga till autonomi och ADL faller bort. Dödsorsaken är ofta en komplikation till det nedsatta allmäntillståndet, som aspirationspneumoni orsakad av sväljningssvårigheter. Sjukdomen har i genomsnitt en duration på 10–12 år men stora variationer förekommer.

Utredning

En demensutredning syftar till att:

- Ställa en sannolik diagnos
- Ge information och underlag för behandlingsplan
- Ge optimal symtomlindrande behandling och förmedla socialt stöd
- Utesluta andra behandlingsbara sjukdomar som kan ge demensliknande symtom

Lokala förutsättningar, som utredningsteamets kompetens och resurser, avståndet till specialiteter etc., avgör den praktiska utformningen av en demensutredning. I tidig sjukdomsfas innan demenssymtomet utvecklats eller då den kliniska bilden är oklar är det nödvändigt med en uppföljande bedömning (efter mer än sex månader) för att diagnosen skall kunna ställas.

En rimlig utredning på primärvårdsnivå är:

- Anamnes av patient och anhörig/närstående: Hereditet. Debut och förlopp; övriga kognitiva

problem. Problem med att minnas, finna ord, hitta i främmande miljöer, tankeförmåga, omdöme och egen insikt. ADL-förmåga. Psykiska symtom som depressivitet, apati, vanföreställningar och hallucinationer, pålagrad konfusion. Läs- och skrivförmåga. Undersök om potentiella faror föreligger, som bilkörning och vapenbruk

- Somatiskt status: Särskilt hjärta inklusive EKG, blodtryck och neurologstatus
- Psykiskt status/bedömning: medverkan och insikt, stämningssläge
- Bedömning av kognitiva funktioner: orientering till förhållanden som är väsentliga för patienten (t.ex. "Hur många barn/barnbarn har du?"). Exempel på enkel kognitiv testning är MMT (Mini Mental Test) och klockritningstest
- Lab-prover: blodstatus, glukos, kreatinin, elektrolyter, kalcium, TSH, B12, folsyra, homocystein
- Aktuella läkemedel: compliance, biverkningar, interaktionsrisk
- Datortomografi hjärna är i regel indicerad, med huvudsyfte att utesluta tumör eller andra intrakraniella fokala processer

Utredning på specialistnivå:

Den enskilda patientens symtom och behov avgör graden av utredning. Om personen är förhållandevis ung, om symtombilden är oklar, om problematiska beteendestörningar eller komplicerande somatiska sjukdomar föreligger, bör patienten i regel remitteras för utredning på specialistnivå. En geriatrisk, psykiatri- eller neurologispecialistutredning omfattar (förutom klinisk undersökning) t.ex. neuropsykologisk testning, ADL-bedömning av arbetsterapeut, släktutredning, ställningstagande till utvidgad hjärnabbildning som MRT, SPECT, regionalt CBF, digitalt EEG och PET, samt lumbalpunktion med analys av beta-amyloid och tau protein i likvor. På specialistnivå ges också möjlighet till observation av beteendemässiga och psykiska symtom på vårdavdelning, behandling av samtidiga andra sjukdomar och optimering av läkemedelsterapi.

Läkemedel

Kolinesterashämmare

Verkningsmekanismer

Vilken är den neurobiologiska kopplingen till kognitiva funktioner?

De godkända läkemedlen donepezil, rivastigmin och galantamin påverkar i första hand det kolinerga systemet. Preparatens huvudsakliga verkningsmekanism är en hämning av enzymet acetylkolinesteras, som bryter ned signalsubstansen acetylkolin, varigenom en ökad kolinerg aktivitet uppnås.

De kognitiva funktionerna är till stor del beroende av aktivitet i flera olika transmittersystem, särskilt glutamaterga, kolinerga och monoaminerga system. Glutamaterga neuron i hippocampus är viktiga för inlärning och minnesfunktioner. De glutamaterga banor som medierar både tänkande och minne regleras och påverkas av andra transmittorer. Acetylkolin är en viktig sådan substans som bl.a. underlättar den glutamaterga transmissionen och modulerar den kortikala kommunikationen av sensorisk och associativ information. Aktivitet i det kolinerga och monoaminerga systemet är en förutsättning för att kortikala processer skall fungera på en optimal nivå.

Finns skillnader i preparatens verkningsmekanismer?

Det finns inga hållpunkter för att skillnaderna har betydelse för den kliniska effekten avseende kognitiva funktioner. Donepezil är en selektiv hämmare av acetylkolinesteras medan rivastigmin hämmar såväl acetylkolinesteras som butyrylkolinesteras i hjärnan. Galantamin hämmar acetylkolinesteras och har dessutom föreslagits verka via ett så kallat allostertiskt bindningställe på den kolinerga nikotin receptorn.

Vad menas med behandlingseffekt?

Innebörden av begreppet "effekt" bör särskilt beaktas vid progressiva degenerativa sjukdomar såsom Alzheimers sjukdom. Även en oförändrad/stabiliserad funktionsnivå är en positiv och eftersträvningsvärd effekt.

Effekter

Kognitiva symtom

De läkemedelsprövningar som förelåg vid godkännandet av acetylkolinesterashämmarna omfattar omkring 3 000 patienter. Numera finns resultat från dubbelblinda, placebokontrollerade läkemedelsprövningar på över 6 000 patienter publicerade. Samtliga tre preparat har visat positiv effekt på kognitiva funktioner. En klinisk erfarenhet är att de patienter som svarar på behandling ofta uppvisar en förbättring av initiativförmåga, social närvarokänsla och uppmärksamhet.

Den standardiserade metod som oftast används i kliniska prövningar för mätning av kognitiva funktioner kallas ADAS-Cog (Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale). Det är ett 70-poängs skattningsskalor som värderar bl.a. minne, språk, orientering och praxis. I läkemedelsstudier har patienterna i genomsnitt 20–25 poäng vid inklusionen. Redan vid 30 poäng har ADAS-Cog förlorat mycket av sin skärpa. För samtliga tre preparat föreligger statistiskt signifikanta skillnader i storleksordningen 2–3 poäng på ADAS-Cog-skalan mellan placebo och aktiv substans efter sex månader (donepezil 5 mg, 10 mg/dag, rivastigmin 6–12 mg/dag, galantamin 16 mg, 24 mg/dag). Låga doser (1–4 mg) av rivastigmin skiljer sig ej från placebo. Någon skillnad mellan doserna 16 och 24 mg/dag av galantamin kan ej ses. (Se Tabell I).

Positiv effekt har också setts i två studier efter 12 månaders behandling. I en dubbelblind, placebo-kontrollerad studie har acetylkolinesterashämmare även visats ha effekt vid s.k. blanddemens, vilket talar för att Alzheimerpatienter med tecken på samtidig vaskulär skada kan ha nytta av behandlingen.

Global funktion

Flertalet läkemedelsprövningar har någon typ av sammanfattande värdering av den kliniska effekten som primär effektvariabel. En sådan är CIBIC+ (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input), som är en semistrukturerad intervju med närstående samt intervju med och observation av patient. CIBIC+ är efter sex månaders behandling signifikant bättre för samtliga preparat i jämförelse med placebo (donepezil 5 mg, 10 mg, rivastigmin 6–12 mg, galantamin 16, 24 mg).

Effekt på ADL

Värdering av vardagliga praktiska funktioner, ADL, ingår oftast som sekundära effektvariabler i de kliniska prövningarna. Läkemedlen har också till viss del visat sig ha effekt på dessa parametrar, så till vida att personer som behandlats med acetylkolinesterashämmare försämras långsammare än de som fått placebo. I en studie, som pågick under 12 månader, försköts tiden för kliniskt påvisbar funktionell försämring med fem månader i behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen. Jämförelse mellan olika studier försvåras av att ADL-utvärderingen inte varit enhetlig utan baserats på olika typer av kliniska skattningsskalor.

Finns det skillnader i effekt mellan preparaten?

Det finns inga studier där preparaten jämförts med varandra under en längre tid. Preparaten har dock likartade effekter vad gäller kognitiva funktioner och helhetsskattning. Inte heller beskrivs några uppenbara skillnader mellan preparatens effekt på ADL-funktioner.

Hur många svarar på behandlingen?

En vanlig fråga är hur stor andel som förbättras vid behandling med acetylkolinesterashämmare. I stort redovisar de tre idag tillgängliga preparaten samma resultat. Om man betraktar summationsmått för kognition (ADAS-Cog) eller global funktion (CIBIC+) är cirka 70% av de som fått acetylkolinesterashämmare oförändrade eller bättre efter sex månader, men även i den placebobehandlade gruppen är drygt 50% av patienterna oförändrade eller bättre. Med förbättring definierat som förbättrad kognitiv funktion (minst fyra poängs minskning av ADAS-Cog) och samtidigt ingen försämring av global funktion och ADL-funktion sågs skillnader mellan aktiv substans och placebo i storleksordningen 5–10 procentenheter efter sex månaders behandling. Sammanfattningsvis uppvisar en stor andel av patienterna en stabilisering eller förbättring av sin funktion efter sex månaders behandling. En väsentlig del av förbättringen kan dock tillskrivas icke-farmakologiska komponenter i behandlingen.

Finns begränsningar i de kliniska studierna?

Selektionen av patienter, patientbortfallet och effektinstrumentens egenskaper är exempel på fak-

Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom

torer som begränsar möjligheterna att generalisera studieresultaten till den praktiska sjukvården. I studierna erfordras aktiva och intresserade anhöriga för att patienter skall inkluderas, vilket innebär att det är svårt att generalisera resultaten till den grupp som saknar anhöriga. Patienter med multipla somatiska sjukdomar liksom med annan neurologisk eller psykiatrisk sjukdom har exkluderats vilket medför att effekten i denna patientgrupp är okänd. Bortfallet är i regel betydligt större i den aktivt behandlade gruppen än i placebogrupperna varför svårigheter att bedöma effektstorleken uppstår. Demenssjukdomarnas progressiva förlopp gör att de metoder som använts för att hantera bortfallet tenderar att gynna behandlingar med större bortfall, varför skillnader i effekt mellan grupperna kan ha överskattats. Att de använda effektinstrumenten företrädesvis mäter minnesrelaterade och praktiska förmågor men inte initiativförmåga, alerthet och social närvarokänsla, s.k. frontala förmågor, kan

innebära att studierna ej har beaktat sådana betydelsefulla effekter.

Farmakokinetik

De tre kolinesterashämmarna uppvisar vissa väsentliga skillnader i farmakokinetik. Rivastigmin har till skillnad från de övriga två preparaten en låg biologisk tillgänglighet som ökar med födoingtag. Dessutom är dess kinetik inte linjär, d.v.s. biotillgängligheten ökar med given dos. Rivastigmin metaboliseras också på ett annorlunda sätt – medan donepezil och galantamin omvandlas i leverns cytochrom P450, bryts rivastigmin till största delen ned via acetylkolinesterasmedierad hydrolysis. Denna metabolism är mycket snabb. Halveringstiden för rivastigmin plasma är endast cirka en timme. Den är emellertid längre för effekten, eftersom substansen binder sig mer långvarigt till målenzymet acetylkolinesteras i hjärnan. Galantamin (halveringstid sju till åtta timmar) och rivastigmin doseras två gånger

Tabell I Kognitiv effekt av kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom

Läkemedel	Dos per dag	Beh tid	ADAS-cog poäng; skillnad mot placebo	MMT poäng; skillnad mot placebo	Referens
Donepezil	5 mg	24 veckor	2,5		Rogers et al. 1998
	10 mg	24 veckor	2,9		
	10 mg	24 veckor		+1,7	Feldman et al. 2001
	10 mg	52 veckor		+1,2	Mohs et al. 2001
	10 mg	52 veckor		+1,7	Winblad et al. 2001
Galantamin	16 mg	20 veckor	3,1		Tariot et al. 2000
	24 mg	20 veckor	3,1		
	24 mg	24 veckor	3,9		Raskind et al. 2000
	32 mg ^{*)}	24 veckor	3,8		
Rivastigmin	1–4 mg ^{*)}	26 veckor	1,7		Farlow et al. 2000
	6–12 mg	26 veckor	3,8		
	1–4 mg	26 veckor	1,6		Opubl rapport 1
	6–12 mg	26 veckor	1,6		
	6 mg	26 veckor	1,6		Opubl rapport 2
	9 mg	26 veckor	1,3		

^{*)} Ej godkänd dosering.

dagligen. Donepezil har däremot en lång halveringstid i plasma (cirka 70 timmar) varför det doseras endast en gång dagligen.

Stigande ålder har visats leda till förlängd halveringstid för donepezil. Mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen eller nedsatt njurfunktion påverkar dock inte clearance, varför dosjustering inte behöver göras vid dessa tillstånd.

För rivastigmin har man sett en högre biotillgänglighet och förlängd halveringstid hos äldre patienter. Dessutom har man vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och måttligt nedsatt njurfunktion uppmätt högre plasmakoncentrationer (C_{max} och AUC), varför man rekommenderar noggrann dositering vid dessa tillstånd.

Högre plasmakoncentrationer (C_{max}) av galantamin har observerats hos äldre Alzheimerpatienter. Clearance tycks dock inte påverkas märkbart av åldern. Den påverkas inte heller signifikant av lätt sänkt lever- eller njurfunktion. Vid mild till medelsvår nedsättning av njurfunktionen är dosjustering inte nödvändig. Vid medelsvår leverfunktionsnedsättning bör emellertid lägre doser och en långsammare dositering tillämpas. Vid grav lever- eller njurfunktionsnedsättning, liksom vid samtidig signifikant nedsättning av lever- och njurfunktion är galantamin kontraindicerat eftersom dokumentation härvidlag saknas. Genetisk polymorfism med avseende på CYP2D6 har visats påverka metabolismen av galantamin – clearance var något lägre hos långsamma än hos snabba metaboliserare – men det bedöms inte ha någon större klinisk betydelse.

Interaktioner

Det finns risk för farmakokinetiska interaktioner vid behandling med donepezil och galantamin. För båda substanserna kan metabolismen hämmas av läkemedel som omvandlas av P450-isoenzymerna CYP2D6 och CYP3A4. Det har visats för ketokonazol och kinidin (donepezil) samt paroxetin, ketokonazol och erytromycin (galantamin), men gäller sannolikt också andra läkemedel som är starka hämmare av dessa enzymer. Inga farmakokinetiska interaktioner av betydelse har observerats för rivastigmin, vilket förklaras av att det inte metaboliseras i någon betydande omfattning i P450-systemet.

Samtliga kolinesterashämmare kan interagera farmakodynamiskt med andra läkemedel. Det gäller i första hand andra kolinerga medel, där en synergistisk effekt kan uppnås med förstärkta effekter som följd, samt läkemedel med antikolinerga

effekter som kan minska effekten av kolinesterashämmare. Kolinesterashämmare kan också verka synergistiskt med betablockerare, och därigenom ge en kraftigare hämning av hjärtats retledningssystem.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av kolinesterashämmarna är knutna till perifera kolinerga effekter. De mest frekventa härrör från magtarmkanalen och yttrar sig som illamående, kräkningar, diarré, buksmärter och dyspepsi. Anorexi och viktnedgång förekommer också. Andra vanliga biverkningar är yrsel, huvudvärk, tremor, trötthet och insomni. Psykiska biverkningar såsom hallucinationer och agitation har rapporterats. Kolinerga kardiovaskulära biverkningar i form av bradykardi och synkope förekommer men anges som sällsynta. Sinoatrialt och atrioventrikulärt block har beskrivits för donepezil. Några fall av mag- och duodenalsår (donepezil) samt gastrointestinal blödning (donepezil, rivastigmin) har noterats. För donepezil har enstaka fall av leverpåverkan inklusive hepatit rapporterats.

Behandling med kolinesterashämmare

Definition av patientgrupp

Behandling med kolinesterashämmare är indicerad vid mild till måttlig Alzheimers sjukdom. Innan behandling inleds skall en utförlig utredning av kognitiv störning och demens ske.

Prediktorer för gynnsamt behandlingssvar har ännu inte identifierats. Enda sättet att ta reda på om den enskilde patienten har nytta av behandlingen är att pröva enligt de principer som följer nedan.

Behandlingen bör initieras, övervakas och utvärderas av läkare med god kännedom om demenssjukdomar. Komplicerade fall, samt patienter med differentialdiagnostiskt oklara eller atypiska symtom bör om möjligt utredas av specialist.

Utredningen syftar till att bedöma huruvida demenssjukdom föreligger samt fastställa typ av demenstillstånd och kartlägga eventuella bidragande somatiska och sociala faktorer, samt förekomst av andra samtidiga sjukdomstillstånd (komorbiditet). En utförlig beskrivning av utredningens enskilda rekommenderade komponenter finns ovan under avsnittet Utredning (sid 8).

Behandlingens genomförande

Syftet med behandlingen är att förbättra patientens kliniska tillstånd och minska progress av sjukdomens kognitiva symtom. Klinisk förändring bedömes avseende patientens kognition, emotionella reaktioner och beteende. Patientens förmåga till insikt och samarbete är av stor betydelse för möjligheterna att genomföra en läkemedelsbehandling med kolinesterashämmare. Viktigt är också samarbetet med patientens anhöriga, samt mellan primärvård och specialistvård.

Innan behandlingen initieras bör en behandlingsplan upprättas. Denna plan kan vara olika utformad beroende på lokala förhållanden. Planen bör dock omfatta uppgifter om vem som bär huvudansvaret för behandlingen, vem som ansvarar för vilka vårduppgifter, uppföljning, utredningssteg och kontaktrutiner samt vad som skall definieras som utredningsinstrument och behandlingsmål.

De förväntade fördelarna bör alltid vägas mot den möjliga ytterligare vardagslivsbelastningen som en korrekt utförd behandling med kolinesterashämmare innebär för patienten.

Dosering

Nedan följer doseringsuppgifter i utdrag enligt FASS. En relativt hög dosering bör i allmänhet eftersträvas, under förutsättning att preparatet tolereras, för att uppnå maximal behandlingseffekt.

Aricept (donepezil)

Behandlingen inleds med 5 mg/dag. Aricept skall tas peroralt på kvällen, strax före sänggående. Dosen på 5 mg/dag skall bibehållas under minst en månad för att möjliggöra en bedömning av de tidigaste kliniska svaren och för att steady-state koncentrationen av donepezilhydroklorid skall uppnås. Därefter kan dosen av Aricept ökas till 10 mg/dag (dosering en gång per dag), som är den maximala rekommenderade dagliga dosen.

Exelon (rivastigmin)

Behandlingen inleds med 1,5 mg två gånger dagligen, i samband med morgonmål och kvällsmål. Kapslarna skall sväljas hela. Om denna dos tolereras väl efter minst två veckors behandling kan dosen ökas till 3 mg två gånger dagligen. Därpå följande dosökning till 4,5 mg och senare till 6 mg två gång-

er dagligen skall likaledes grundas på hur väl tidigare dosnivåer tolererats och skall övervägas först efter åtminstone två, men helst fyra veckors behandling på den tidigare dosnivån. Den effektiva underhållsdosen är 3 till 6 mg två gånger dagligen. Rekommenderad högsta dygnsdos är 6 mg två gånger dagligen.

Om biverkningar (t.ex. illamående, kräkningar, buksmärtor eller aptitförlust) eller viktnedgång observeras under behandlingen kan flera doser utelämnas. Om biverkningar ändå kvarstår bör dosen tillfälligt minskas till föregående väl tolererade dosnivå.

Reminyl (galantamin)

Den rekommenderade startdosen är 8 mg dagligen (4 mg två gånger dagligen, helst tillsammans med morgon- och kvällsmål) under fyra veckor. Den initiala underhållsdosen är 16 mg dagligen (8 mg två gånger dagligen) och patienten bör stå kvar på denna dos under minst fyra veckor. En ökning till underhållsdosen 24 mg dagligen (12 mg två gånger dagligen) övervägs på individuell basis. För individuella patienter som inte uppvisar förbättrad effekt eller inte tolererar 24 mg dagligen, bör dosen sänkas till 16 mg dagligen.

Uppföljning

Uppföljning bör anpassas efter preparatval, patientens behov och lokala förhållanden. Uppföljning avseende kontroller rörande dositering och tolerabilitet sker lämpligtvis efter en till tre månader. Utvärdering av behandlingseffekter avseende kognitiv funktion bör ske efter sex till tolv månaders behandling och därefter vanligen på årlig basis.

Med möjlighet till viss avvikelse enligt individuellt fastställd behandlingsplan, bör uppföljning och utvärdering av behandling med kolinesterashämmare baseras på anamnes och undersökning avseende:

- Minnesförmåga
- Orienteringsförmåga
- Spatial förmåga
- Exekutiv förmåga
- Språklig förmåga
- Praktisk förmåga
- Omsorgsinsatser
- Eventuell förekomst av psykotiska symtom
- Eventuell förekomst av affektiva störningar

Farmakologisk behandling av kognitiv störning vid Alzheimers sjukdom

Mini-Mental-Test (MMT) bör ingå i behandlingsuppföljning, då den av kvalitetssäkringsskäl kan användas i framtida övergripande sammanfattningar.

Försiktighetsåtgärder

Möjliga kardiovaskulära effekter måste beaktas. Tecken på överdosering är salivation, rastlöshet, kallsvett, tilltagande muskelsvaghet med risk för andningsdepression, bradykardi, blodtrycksfall, hypotermi, kramper och kräkningar. Uppföljande EKG-undersökningar bör övervägas, speciellt hos patienter med samtidig somatisk sjukdom. I övrigt hänvisas till de enskilda substansernas aktuella produktresuméer (SPC-texter) eller FASS-texter.

Behandlingslängd

Behandling med kolinesterashämmare är normalt en långtidsbehandling som bör fortsätta så länge det bedöms kliniskt relevant i förhållande till den uppgjorda behandlingsplanen och under förutsättning att eventuella biverkningar är tolerabla. En maximal behandlingslängd är inte definierad.

Vid uppenbart bristande effekt, intolerans, annan nödvändig medicinering som interagerar, bristande compliance eller om uppföljningsmöjligheter saknas, bör behandlingen avbrytas eller i vissa fall ett preparatbyte övervägas. Anledningen till avbrottet eller bytet bör dokumenteras. Noggrann dokumentation av de skäl som föreligger bör ske.

Som riktvärden kan anges att MMT i genomsnitt sjunker med tre till fyra punkter hos obehandlade patienter efter tolv månaders behandlingstid. Detta är endast ett medelvärde för en större population. Bedömningen av behandlingseffekter skall alltid vara individuell och ta hänsyn till den globala funktionsuppskattningen. Ett beslut baserat enbart på MMT-mätvärden är i de flesta fall inte tillräckligt. Bedömning av ADL och livskvalitet bör även göras. Medicinändring bör om möjligt inte ske samtidigt med andra plötsliga eller omfattande psykosociala förändringar (flytt till gruppboende, etc.), då detta påtagligt kan försvåra bedömningen av den terapeutiska effekten eller läkemedelsutsättningens konsekvenser.

Nuvarande kunskapsläge ger inga säkra hänvisningar till hur ett byte av preparat bör göras. Hänsyn bör dock tas till de enskilda preparatens halveringstid (se ovan).

Beslut om utsättning bör om möjligt ske i samråd med närstående och med utförlig information, varvid anledningen till utsättningen bör belysas. Kontroll bör ske tre till fyra veckor efter utsättning. Vid påtaglig försämring bör preparatet återinsättas om ingen medicinsk kontraindikation föreligger. Med nuvarande kunskapsläge är det oklart om återinsättning efter tidigare utsättning medför en sämre behandlingseffekt än om behandling skett utan avbrott.

Hälsoekonomi

Det finns förhållandevis få studier av kolinesterashämmarna som innehåller en hälsoekonomisk analys. Sammanfattningsvis tycks tillgängliga studier indikera att behandling kan vara kostnadsneutral eller något kostnadsbesparande, speciellt om behandling inleds tidigt och har en duration på några år. I kombination med positiva resultat beträffande effektmått skulle en slutsats kunna vara att behandling därför är kostnadseffektiv. En sådan slutsats måste dock tolkas mycket försiktigt då de metodologiska problemen är stora. Det finns idag ingen publicerad prospektiv empiriskt baserad randomiserad studie av kolinesterashämmarna som uppfyller kriterier för en fullständig hälsoekonomisk utvärdering. I de flesta studierna har hälsoekonomiska data retrospektivt lagts till kliniska studier varvid olika varianter av hälsoekonomiska modeller med extrapolering av långtidseffekter har utvecklats. Eftersom det är svårt att genomföra fleråriga prospektiva randomiserade hälsoekonomiska studier är ekonomiska modeller nödvändiga, men eftersom modellerna inte är empiriska måste resultaten tolkas med försiktighet. Andra viktiga metodologiska aspekter som behöver diskuteras ytterligare är bl.a. vilka effektmått som skall användas (livskvalitet – QALYs? kognition, demensstadium?) samt hur den informella vården skall kostnadsättas.

Annan behandling vid Alzheimers sjukdom

Memantin

Efter att denna workshop rörande behandling av Alzheimers sjukdom arrangerades har EU-kommisionen godkänt läkemedlet memantin för behandling av måttligt svår till svår Alzheimers sjukdom. Memantin är en icke kompetitiv NMDA-antagonist som funnits tillgänglig i Tyskland ett tiotal år. Få kli-

niska studier finns publicerade och det är därför svårt att för närvarande bedöma läkemedlets plats i terapin vid Alzheimers sjukdom. Inga jämförande studier eller kombinationsbehandlingar med kolinerashämmare och memantin finns rapporterade. Se läkemedelsmonografi för Ebixa (memantin) i Information från Läkemedelsverket 2002:4.

Behandling av beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom

Den kliniska bilden vid Alzheimers sjukdom är komplex. Symtomen har samband med hjärnsjukdomens lokalisering och svårighetsgrad, liksom patientens premorbida personlighet och reaktionssätt. Det är viktigt att beakta att emotionella och personlighetsmässiga reaktioner påverkas av såväl farmakologisk behandling som psykosociala komponenter, vilka ofta förändras och påverkas under det långdragna sjukdomsförloppet.

ter, vilka ofta förändras och påverkas under det långdragna sjukdomsförloppet.

En ingående analys av patientens kliniska och sociala situation bör alltid göras inför planerad intervention och så långt möjligt bör en kausal behandling användas. Exempelvis kan omgivningsfaktorer eller somatisk sjukdom vara av avgörande betydelse för förekomsten av beteendemässiga och psykiska symtom. Läkemedelsbehandling vid beteendemässiga och psykiska symtom är aktuell i första hand vid psykotiska vanföreställningar, depressivitet och vissa former av aggressivitet. Klinisk erfarenhet och enstaka studier visar att kolinerashämmare kan vara av värde om patienten har en klinisk profil som innehåller markanta fluktuationer och synhallucinos.

Deltagarförteckning

Docent	Björn Arvidson	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA	Professor	Jan Marcusson	Geriatriska Kliniken Universitetssjukhuset 581 85 LINKÖPING
Professor	Björn Beermann	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA	Statistiker	Hans Melander	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA
Docent	Kaj Blennow	Neurokemi Hus V3 Sahlgrenska Universitetssjukhus 431 80 GÖTEBORG	Professor	Agneta Nordberg	Geriatriska kliniken, Huddinge Universitets- sjukhus, 141 86 STOCKHOLM
Projekt- samordnare	Christina Brandt	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA	Distrikts- läkare	Christer Norman	Salems VC Säbytorgsvägen 6 144 42 RÖNNINGE
Senior- rådgiver	William Bredal	Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 6 N-0950 OSLO	Överläkare	Mikael Nornholm	Psykiogeriatriska kliniken Universitetssjukhuset i Lund (USiL) 221 85 LUND
Docent	Maria Eriksdotter Jönhagen	Geriatriska kliniken Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 STOCKHOLM	Doktor	Ralph Parnefjord	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA
Docent	Sture Eriksson	Geriatriskt centrum Norrlands Universitetssjukhus 901 85 UMEÅ	Konsulent	Heidi Reinnel	Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 6 N-0950 OSLO
Docent	Johan Fastbom	Stockholms Läns Äldrecentrum Olivecronas väg 1 113 82 STOCKHOLM	Specialist- läkare, Med. dr.	Magnus Sjögren	Institutionen för klinisk neurovetenskap Göteborgs Universitet 431 80 MÖLNDAL
Överläkare	Michaela Grut	Danderydsgeriatriken Danderyds sjukhus 182 87 DANDERYD	Doktor	Robert Svartholm	Björknäs Vårdcentral Idrottsgatan 3 961 64 BODEN
Professor	Lars Gustafson	Psykiogeriatriska kliniken Universitetssjukhuset 221 85 LUND	Seksjonssjef	Jan Marcus Sverre	Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 6 N-0950 OSLO
Seniorrådgiver	Edel Holene	Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 6 N-0950 OSLO	Doktor	Ingrid Trolin	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA
Överläkare	Lena Kilander	Länsgeriatriska kliniken Samariterhemmet sjukhus 751 25 UPPSALA	Professor	Anders Wallin	Göteborgs Universitet Klin för Neurovetenskap Sahlgrenska Universitetssjukhuset 431 80 MÖLNDAL
Doktor	Bengt Lindqvist	Vårdcentralen Ekensberg Hälsövägen 1 611 85 NYKÖPING	Docent	Anders Wimo	Bergsjö Hälsocentral Bällebergsvägen 5 820 70 BERGSJÖ
Överläkare	Elisabet Londos	Psykiogeriatriska kliniken Universitetssjukhuset 221 85 LUND	Professor	Bengt Winblad	Geriatriska kliniken Huddinge Universitetssjukhus, B 84 141 86 STOCKHOLM

Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken *Bakgrundsdocumentation* är författarnas manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen.

Demenssjukdomar – definition, indelning och förekomst

ELISABET LONDOS

Bakgrund

Demens är en deskriptiv term som kommer från latinets ”de mens” – *utan sinne* – och *som* syftar på en förvärvad nedsättning i intellektuella förmågor och som antas vila på organisk grund.

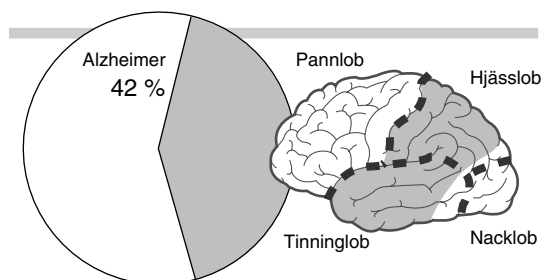
Demens är ett kliniskt syndrom som innefattar störningar i kognitiva, emotionella, beteendemässiga och neurologiska (sensormotoriska) funktioner. Definitionen av demens i DSM-IV, 1994 (1) och ICD-10, 1993 (2) utgår från närvaro av vissa symptom och tar inte direkt hänsyn till bakomliggande, etiologiska faktorer. Minnesstörning, om än inte alltid så uttalad, anses obligat för en demensdiagnos. Dessutom fordras vanligen ytterligare ett av följande symptom: desorientering, språkstörning, praktiska svårigheter, bristande exekutiv förmåga, förändring av personlighetsdrag resulterande i omdömeslöshet, affektlabilitet, känslomässig avflackning, aggressivitet och insiktslöshet. Svårighetsgraden skall vara sådan att demenssymtomen påverkar patientens arbete och/eller sociala liv och innebära en klar sänkning från tidigare prestationsnivå. Symtomen skall ha funnits under en längre tid, vanligen minst sex månader, och tillståndet skall skiljas från delirium/konfusion.

Inga enskilda symptom är i sig själva patognomona för en viss typ av demenssjukdom. Det är symptomkonstellationen, syndromet, tidpunkten då symptomen uppträder och det kliniska sammanhanget som är avgörande (3). Vanligen finns en blandning av symptom, som kan tolkas som primära d.v.s. mer relaterade till den organiska hjärnskadans lokalisation och typ, medan andra symptom kan betraktas som sekundära d.v.s. som uttryck för den sjukas upplevelse av, reaktion på och adaptation till hjärnskadans (4). Därför måste symptomen och deras samband med strukturella och funktionella hjärnförändringar kunna tolkas olika i olika sammanhang, vilka även innefattar språkliga och kulturella aspekter. Diagnosen demens bör alltid vila på en bred

bedömning av både psykiatriska och neurologiska fynd.

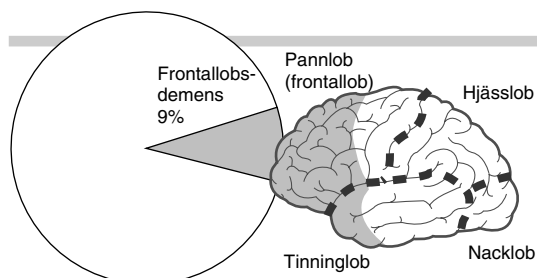
Klassifikationen av demens har förändrats över tid och påverkats av ökade kunskaper om etiologi och klinik, och kan ha olika infallsvinklar som t.ex. klinisk bild, histopatologi, molekylärbiologi och neurokemi. I ett svenskt koncensusdokument 1990 föreslogs en demensklassifikation på basen av de histopatologiska förändringars regionala fördelning i hjärnan vilka även vanligen avspeglar sig symptom-mässigt (5–6,7).

De flesta demenssjukdomar drabbar framför allt hjärnbarkens olika lager och områden, medan



Vid Alzheimers sjukdom drabbas framför allt nervceller i hjärnans tinning- och hjässlober. Dessa delar är bl.a. betydelsefulla för minnet, rumslig orientering och känslolivet.

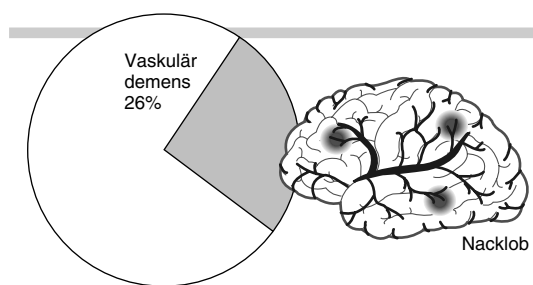
Grafik: Annika Röhl



Vid frontallobsdemens förekommer förlust av nervceller och vitsubstansförändringar framför allt i frontalloberna och ibland även i tinningloberna. Vanliga symptom är bl.a. bristande omdöme och känslomässig avtrubning.

Grafik: Annika Röhl

Demenssjukdomar – definition, indelning och förekomst



Vaskulär demens orsakas av sjukdomar i hjärnans blodkärl, bl.a. skador i blodkärlens väggar, infarkter och vitsubstansskador.

Grafik: Annika Röhl

andra har mer subkortikal lokalisation. Alzheimers sjukdom med post central (temporoparietal) dominans samt frontotemporal demens (FTD) är de typiska kortikala demenssjukdomarna. De ger således i typfallen upphov till ett temporoparietalt syndrom med minnesstörning, visuospatiala svårigheter, dysfasi, dyspraxi, dysgnosi och desorientering respektive ett frontotemporalt syndrom med expressiv språkstörning kombinerat med frontala symptom som personlighetsförändring, omdömeslöshet, apati, insiktslöshet och ohämning. Huntingtons sjukdom, PSP och Binswangers sjukdom räknas till de subkortikala demenssjukdomarna. Dessa kännetecknas bl.a. av psykomotorisk förlångsamning, gånggrubbning och dysartri. Blandformer med såväl kortikalt som subkortikalt engagemang utgörs av tillstånd som Parkinsons sjukdom med demens, Lewy body demens och kortikobasal degeneration (8).

Uppfattningen om cerebralvaskulära skadors betydelse vid demens har genomgått markanta förändringar under de senaste decennierna. Relativt homogena kliniska begrepp som arteriosklerosisk psykos och arteriosklerosisk demens har temporärt utbytt mot begrepp som multiinfarkt demens för att därefter ersättas av en mer klinisk och neuropatologisk differentierad klassifikation. Särskilt har betydelsen av ischemisk vitsubstansskada och strategiska infarkter uppmärksamats. Vitsubstansinfarkter finns dessutom ofta samtidigt med Alzheimers sjukdom men de kan också utgöra enda eller huvudsakliga hjärnförändringen vid demens.

Blandformer mellan Alzheimerssjukdom och vaskulär demens uppmärksammas alltmer samt deras inbördes förhållande. Flertalet riskfaktorer delas av båda och betydelsen av summation och potentiering har föreslagits (9,10).

Fördelning av demenstyper ur neuropatologisk synvinkel visade i Lunds longitudinella kliniskt pato-

logiska demensstudie förekomst av Alzheimers sjukdom i 42%, vaskulär demens i 26%, blandform vaskulär och Alzheimers sjukdom i 12%, fronto temporal demens i 9% (11). Lewy bodies, karaktäristiska för Parkinsons sjukdom och Lewy body demens, ses hos 10-20% av organiska demenstillstånd, vanligast i blandform med Alzheimer patologi (12,13).

Vid sidan av degenerativa och vaskulära demenssjukdomar finns även en grupp potentiellt behandlingsbara, reversibla tillstånd med klinisk demensbild såsom hydrocefalus, subduralhematom, infektioner och metabola störningar.

Fördelningen av olika demenssjukdomar i populationen är svårare att identifiera även om epidemiologiska studier är så gott som samstämmiga avseende prevalens och incidens av demens.

Prevalensen av demenssjukdomar ökar exponentiellt med åldern med en ungefärlig dubbling vart femte år från 1% vid 65 års ålder till över 20% vid 85 år (14). Prevalensen av demens före 65 år låg eller dold bland andra tillstånd.

I de flesta epidemiologiska studier i västvärlden är Alzheimers sjukdom den vanligaste demensformen och beräknas orsaka cirka 60–70% av demenstillstånden (15). Prevalensen av Alzheimers sjukdom beräknas till cirka 1–2% i åldersgruppen 65–74 år, 4–5% hos 75–84 åringar, och 10–13% hos personer över 85 (16). Som den näst vanligaste demenssjukdomen anges oftast vaskulär demens där prevalensen stiger mindre brant med ökande ålder och proportionen varierar mellan 11–45% i olika studier (17).

Demenssjukdomar betraktades länge som progredierande och icke-behandlingsbara. Klinisk erfarenhet och kunskap om olika typer av demenstillstånd har medfört att det är accepterat att olika typer av demenssjukdomar har olika klinisk bild och prognos (18). Möjligheten till läkemedelsbehandling av demenssjukdom har även ökat behovet av tidigdiagnostik. Gränsdragningen mellan normalt och patologiskt åldrande, d.v.s. förstadier till demens blir allt viktigare att definiera. MCI, mild cognitive impairment, är en av de många termer som används i detta sammanhang (19,20).

Demens förkortar den förväntade livslängden såväl för patienter med tidig sjukdomsdebut, för de äldre med måttlig till svår demensgrad samt för de mycket gamla, speciellt för kvinnorna (21).

Detta framgår dock inte av dödsorsaksstatistik där demenssjukdomar oftast är kraftigt underrapporterade (22,23).

Demens innebär vanligen en gradvis försämring över flera år och är en viktig orsak till successivt till-

tagande funktionsnedsättning med hög grad av funktionellt beroende och ofta mångårig institutionalisering (24). Populationsbaserade studier har visat att måttliga och allvarliga former av demens utgör den proportionellt största delen av demenssjuka (25).

Kunskapen om riskfaktorer som kan förebyggas eller modifieras kan hjälpa till att minska förekomsten av demens. Epidemiologiska studier har identifierat en rad riskfaktorer för Alzheimers sjukdom som omfattar såväl genetiska, biologiska som miljöfaktorer. Se tabell I och II.

Det finns anledning att hålla isär demenssjukdomarnas patologi och känd eller förmodad etiologi. Etiologiskt finns t.ex. molekylärgenetisk koppling till kromosomerna 1,14,21 vid Alzheimers sjukdom.

Personer med Downs syndrom drabbas så gott som obligat av Alzheimers sjukdom.

Ålder är den viktigaste enskilda orsaken till demenssjukdom. Det faktum att medellivslängden ökar i de flesta populationer samt att prevalensen av demens stiger med ökande ålder, gör att antalet individer med demenssjukdom beräknas att kraftigt stiga särskilt bland de äldre-äldre de närmaste decennierna. En stor andel av dessa äldre demenssjuka är dessutom ensamboende. Detta ställer krav dels på den individuella behandlingen och omhändertagandet av patienter och anhöriga men även på beslutfattare avseende planering, utbyggnad och prioritering av olika vårdformer för demenssjuka.

Att kunna förebygga, bota eller lindra denna sjukdom har således betydande konsekvenser både på individuell och på samhälls nivå.

Tabell I Riskfaktor för Alzheimers sjukdom (21)

Studerade faktorer	Summerade fynd från tillgänglig vetenskaplig litteratur
<i>Genetiska</i>	
ApoE allel ε4	Flertal studier med enhetliga resultat. Vissa bevis för biologiska mekanismer.
Familjeanhopning* (minst en nära släkting med demens)	Flertal studier med enhetliga resultat. Både genetiska faktorer och miljöfaktorer kan förklara ett samband.
<i>Biologiska</i>	
Ålder (5-års indelning)	Flertal studier med enhetliga resultat.
Kvinnligt kön	Olika resultat i jämförbara studier. Kontroversiell tolkning.
Högt blodtryck (SBT >180)	Få studier, men med enhetliga resultat. Adderande mekanismer mellan vaskulära och degenerativa lesioner? Eller en direkt effekt av vaskulära faktorer på degenerativa lesioner?
SBT reduktion (>20 mmHg)	Få studier.
<i>Miljö</i>	
Yrke: kroppsarbete (enbart män)	Få studier med olika resultat, biologiska antaganden.
Alkohol	Få studier med olika resultat.
Rökning	Få rapporter där rökning är en riskfaktor: samma betydelse som andra vaskulära riskfaktorer?

* Familjeanhopning kan också vara en indikator på miljön.

* RR = relativ risk; 95%KI = 95% konfidensintervall.

Tabell II Skyddande faktorer för Alzheimers sjukdom (21)

Studerade faktorer	Summerade fynd från tillgänglig vetenskaplig litteratur
<i>Sociala</i>	
Låg utbildning	Flertal studier, men med olika resultat. Kontroversiell tolkning.
Begränsat socialt nätverk (få kontakter med anhöriga och vänner)	Nya fynd, få studier. Lovande arbetshypoteser för framtiden.
<i>Läkemedel</i>	
NSAID	Olika resultat. Intressanta biologiska mekanismer har framkommit.
Östrogenbehandling	Olika resultat som begränsas av metodologiska svårigheter.
Blodtryckssänkande läkemedel	Biologiska antaganden. Fortfarande saknas bevis.

* RR = relativ risk; 95%KI = 95% konfidensintervall.

Referenser

- American Psychiatric Association. DSMIV: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, 1993.
- Gustafson L, Passant U. Clinical pathological correlates. In: Cerebrovascular disease and dementia. Pathology, Neuropsychiatry and management. Chiu E, Gustafson L, Ames D, Folstein MF (eds). Martin Dunitz ltd, London. 2000 pp 85–97.
- Gustafson L, Hagberg B. Dementia with onset in the presenile period. Acta Psychiatr Scand. 1975; Suppl 257.
- Svenskt koncensus om demenssjukdomar (II) Utredning och speciell diagnostik. Läkartidningen 1990;87:4443–8.
- Svenskt koncensus om demenssjukdomar (I) Klassifikation och utredning. Läkartidningen 1990;87:3856–65.
- Wallin A, Brun A, Gustafson L. Swedish consensus on dementia diseases. Acta Neurol Scand. 1994;157:19–31
- Neary D. Classification of dementias. Reviews in Clinical Gerontology 1999;9:55–64.
- Brun A, Gustafson L, Samuelson S-M, Ericsson C. Neuropathology of late life. Dementia 1992;3: 125–30.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer Disease. The nun study. JAMA 1997;277:813–7.
- Brun A, Gustafson L. The Lund longitudinal dementia study: A 25 years perspective on neuropathology, differential diagnosis and treatment. Alzheimer’s disease: Advances in clinical and basic research. Corain B, Iqbal K, Nicoloni M, Winblad B, Wisniewski H, Zatta P (eds). John Wiley & Sons Ltd. 1993, pp 3–18.
- Perry EK, McKeith I, Thompson P, Marshall E, Kerwin J, Jabeen S et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson’s disease and Alzheimer’s disease. Ann N Y Acad Sci. 1991;640: 197–202.
- Londos E, Passant U, Gustafson L, Brun A. Neurophological correlates to clinically defined dementia with Lewy bodies. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:667–79.
- Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. Acta Psychiatr Scand. 1987;76:464–79.
- Fratigilioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MMB, Copeland JRM, Dartigues J-F et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurology 2000;54(Suppl 5):S10–S15.
- Fratigilioni L. Epidemiology of Alzheimer’s disease and current possibilities for prevention. Acta Neurol Scand. 1996;(suppl)165:33–40.
- Skoog I, Aevansson O. Epidemiology of vascular dementia in Europe. In Cerebrovascular disease and dementia. Pathology, Neuropsychiatry and management. Eds:Chiu E, Gustafson L, Ames D, Folstein MF. Martin Dunitz ltd, London. 2000. pp 15–24.
- Gustafson L. Differential diagnosis with special reference to treatable dementia and pseudodementia conditions. Dan Med Bull. 1985;32:55–9.

19. Peterson RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9:65–9.
20. Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355:225–8.
21. Fratiglioni L, von Strauss E, Winblad B. Åldrandets epidemiologi med fokus på fysisk och mental funktionsförmåga. *Läkartidningen* 2001;6:552–8.
22. Beard CM, Kokmen E, Sigler C, Smith GE, Petterson T, O'Brien C. Cause of death in Alzheimer's disease. *Ann Epidemiol* 1996;6:195–200.
23. Hälso- och sjukvårdsstatistisk årsbok 2000:1, Socialstyrelsen.
24. Agüero-Torres H, von Strauss E, Viitanen M, Winblad B, Fratiglioni L. Institutionalisation in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:795–801.
25. Fratiglioni L, Forsell Y, Agüero-Torres H, Winblad B. Severity of dementia and institutionalization in the elderly: Prevalence data from an urban area in Sweden. *Neuroepidemiology* 1994;13:79–88

Alzheimers sjukdom – patofysiologi

KAJ BLENNOW

Neuropatologi

Vid Alzheimers sjukdom ses vid neuropatologisk undersökning av hjärnan en hjärnatrofi, med vida fåror i kortex (hjärnbarken) och vidgade hjärnventriklar. Vid mikroskopisk undersökning ses senila plack och neurofibriller.

De tidigaste förändringarna är lokaliserade till mediala temporalloben, i entorinal kortex, amygdala och hippocampus. Senare i förloppet sprider sig förändringarna till temporal- och parietal kortex och i senare stadier även till frontal kortex. Däremot ses ringa förändringar i sensoriska och motoriska kortex.

Senila plack (*eng.* senile plaques) är belägna extracellulärt och består av en central kärna av β -amyloid omgiven av en ring av degenererade neuriter nervcellutsnitt, astrocyter och mikroglia. Neurofibriller är lokaliserade intracellulärt i nervcellernas cytoplasma och består av trådformade proteinaggregat av en hyperfosforylerad form av tau.

Genetik

Genetiska mekanismer vid Alzheimers sjukdom delas upp i autosomt dominanta gener och riskgener (*eng.* susceptibility genes). Vid autosomt (icke-könsbunden) dominant ärftlighet får hälften av barnen sjukdomsanlaget via en muterad allel (genvariant) som ”slår igenom” trots att den andra allelen är normal. Riskgener innebär att en viss allel leder

till en ökad risk att få sjukdomen. Patienter med sjukdomen som saknar riskgenen förekommer liksom personer som bär på riskgenen utan att få sjukdomen under sin livstid.

A) Autosomt dominanta gener

En del fall av Alzheimers sjukdom är familjära, med en autosomt dominant ärftlighet, familjär Alzheimers sjukdom (familial Alzheimer's disease – FAD). Kända gener vid FAD är amyloid prekursor protein (APP) genen, presenilin 1 (PS-1) och presenilin 2 (PS-2) generna.

Amyloid prekursor protein (APP)

Vid FAD har man identifierat flera olika mutationer på genen som kodar för amyloid prekursor protein (APP). APP-genen är belägen på kromosom 21. Endast drygt 30 familjer med APP-mutationer finns beskrivna, och dessa mutationer svarar således endast för en mycket liten del av alla patienter med Alzheimers sjukdom.

Samtliga FAD-mutationer på APP-genen är belägna vid β -amyloiddomänen, d.v.s. den del av APP som klyvs ut till β -amyloid. Mutationernas lokalisering precis i anslutning till de sekretaser som klyver ut β -amyloid leder tanken till att de skulle påverka produktionen av β -amyloid. Man har också i flera studier visat att mutationerna leder till en ökad produktion av β -amyloid.

Presenilin 1 och presenilin 2

En andra FAD-gen är presenilin 1 (PS-1), vilken är belägen på kromosom 14. PS-1 är ett stort transmembranprotein som huvudsakligen finns i endoplasmatiska retiklet. Idag finns ett mycket stort antal FAD-mutationer (mer än 50) beskrivna, och PS-1 mutationer svarar för mer än hälften av alla fall med FAD.

En tredje FAD-gen har stor homologi (likhet i DNA-sekvens) och har därför fått namnet presenilin 2 (PS-2). PS-2 är belägen på kromosom 1. PS-2 är liksom PS-1 ett stort transmembranprotein som huvudsakligen finns i endoplasmatiska retiklet, och har cirka 70% homologi med PS-1. Endast tre FAD-mutationer har identifierats på PS-2 genen.

Både PS-1 och PS-2 mutationerna har vid olika typer av försök visats påverka produktionen av β -amyloid, ledande till en ökad produktion av den längre formen av β -amyloid ($A\beta_{42}$), sannolikt genom en ökad γ -sekretasaktivitet. Det finns dock även data talande för att presenilinmutationerna skulle kunna orsaka FAD via en ökad benägenhet för apoptos (programmerad celledöd) för neuron.

B) Riskgener

På de flesta gener finns olika genförändringar av samma sort som de mutationer som orsakar ärftliga sjukdomar som t.ex. FAD. Mutationer som förekommer i relativt hög frekvens i befolkningen (över 1%) kallas dock istället för polymorfismer. Med riskgener menas gener där det finns polymorfismer (genvarianter) vilka leder till en ökad risk att drabbas av en viss sjukdom. Risken att insjukna bestäms dock även av andra gener och miljöomgivningsfaktorer, varför alla personer som har mutationen ej insjuknar. Flera s.k. riskgener (*eng.* susceptibility genes) har associerats med Alzheimers sjukdom, men den enda säkerställda är apolipoprotein E.

Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) är ett protein som finns på ytan av lipoproteiner och har därmed betydelse för omsättningen av lipider (framför allt kolesterol) i kroppen. ApoE fungerar som en ligand till specifika ApoE receptorer, vilket leder till upptag av lipoproteiner i cellerna som uttrycker receptorerna.

ApoE bildas även i hjärnan, där det syntetiseras av astrocyter. Vid olika former av hjärnskador produceras ApoE för att ta upp kolesterol och andra

lipider från nervceller som skadats, varvid det bildas lipoproteinpartiklar som senare återanvänds vid återuppbyggnaden av nervcellerna.

Det finns tre olika alleler (genvarianter) för ApoE som kodar för motsvarande tre isoformer (proteinvarianter) av ApoE vilka kallas ApoE2, ApoE3 och ApoE4. Allelerna skiljer sig på en bas i gensekvensen och isoformer på en aminosyra i proteinsekvensen. ApoE3 är den vanligaste isoformen, och förekommer hos 77–78% av befolkningen, medan ApoE2 finns hos 7–8% och ApoE4 hos 14–16%.

Tabell Möjliga alleluppsättning av ApoE

Alleluppsättning	Risk för Alzheimers sjukdom
ApoE 2/2	Möjligen minskad risk
ApoE 3/2	Möjligen minskad risk
ApoE 3/3	
ApoE 4/2	3–4 ggr ökad risk, cirka tio år tidigare debut
ApoE 4/3	3–4 ggr ökad risk, cirka tio år tidigare debut
ApoE 4/4	8–10 ggr ökad risk, cirka 20 år tidigare debut

Risken att insjukna i Alzheimer är tre till fyra gånger ökad hos personer med en ApoE $\epsilon 4$ allel (d.v.s. ApoE $\epsilon 4/3$ eller ApoE $\epsilon 4/2$) och åtta till tio gånger ökad hos personer med två ApoE $\epsilon 4$ alleler (d.v.s. ApoE $\epsilon 4/4$) jämfört med personer som saknar ApoE $\epsilon 4$ allelen (d.v.s. ApoE $\epsilon 2/2$, $3/2$ eller $3/3$). ApoE $\epsilon 4$ allelen verkar dock påverka åldern för insjuknande i Alzheimer kraftigare än själva risken att insjukna, varje ApoE $\epsilon 4$ allel leder till att insjuknandeåldern minskar med cirka sju till nio år. Sambandet mellan ApoE $\epsilon 4$ allelen och Alzheimer verkar vara svagare ju högre upp i åldrarna man kommer.

En ökad frekvens av ApoE $\epsilon 4$ allelen ses förutom vid Alzheimers sjukdom även vid Lewy body demens, men sannolikt ej vid andra demenssjukdomar som frontotemporal demens eller vaskulär demens, och inte vid andra neurologiska eller psykiatriska sjukdomar.

Den patofysiologiska mekanismen bakom relationen mellan ApoE $\epsilon 4$ allelen och Alzheimers sjukdom är inte klarlagd. Det finns data som talar för att ApoE leder till en ökad amyloidutfällning. En alternativ hypotes är att en störning i ApoE-systemet skulle leda till en sämre regeneration av nervceller

och deras synapser efter olika påfrestningar och skador som drabbar den åldrande hjärnan.

Andra riskgener vid Alzheimers sjukdom

Ett flertal andra riskgener har förslagits vara associerade med Alzheimers sjukdom. Exempel på sådana är α_1 -antitrypsin, α_2 -makroglobulin, VLDL och IL-1 generna. Gemensamt för dessa gener är att andelen Alzheimerfall som haft genvarianten endast har varit marginellt större än antalet kontrollfall och att sambandet ej alltid kunnat verifieras efter den första positiva rapporten. Idag kvarstår därför ApoE $\epsilon 4$ allelen som den enda säkerställda riskgenen vid Alzheimers sjukdom.

Neurotransmittorförändringar

Det finns störningar i flera olika neurotransmittorsystem vid Alzheimers sjukdom. Det system som fått stå i fokus är acetylkolinsystemet, men skador på glutamaterga neuron är sannolikt av stor betydelse för symtomutvecklingen. Skador på monoaminsystemen hänger sannolikt samman med de psykiatriska (t.ex. depressivitet) och neurologiska (t.ex. extrapyramidala) symtom som ses vid sjukdomen.

Acetylkolinsystemet

Redan på 1980-talet beskrevs störningar i acetylkolinsystemet vid Alzheimers sjukdom, vilket senare verifierats i ett flertal studier. Aktiviteten hos det enzym som deltar i syntesen av acetylkolin, kolina-cetyltransferas (ChAT), är kraftigt reducerad, och acetylkolinsyntesen och frisättningen är nedsatt framför allt i hippocampus och neokortex. En minskning av postsynaptiska kolinerga nikotinreceptorer har påvisats med PET-undersökning och i hjärnvävnad. Det finns också en förlust av neuron i nukleus basalis Meynert, varifrån kolinerga neuron utgår till kortext och hippocampus samt amygdala.

Störningar i acetylkolinsystemet leder till en nedsatt alerthet, och sänker kortext förmåga att förmedla kommunikation mellan olika lober. Skadorna i acetylkolinsystemet korrelerar till graden av kognitiv försämring hos patienten. Förlusten av kolinerga banor antogs därför tidigt kunna förklara en stor del av den kliniska bilden vid Alzheimers sjukdom, eftersom det kolinerga systemet påverkar både minne och högre hjärnfunktioner.

Fynden av störningar i acetylkolinsystemet har

lett till utveckling av behandlingsstrategier för att stärka det kolinerga systemet. Idag finns tre registrerade läkemedel vilka är acetylkolinesteras (AChE) hämmare för symtomatisk behandling av Alzheimers sjukdom.

Etiologi och patogenes till Alzheimers sjukdom

Kunskapen om etiologin (den utlösande orsaken) och patogenesen (sjukdomsmekanismen) till Alzheimers sjukdom har ökat markant de senaste åren. Den dominerande hypotesen, den s.k. ”amyloidkaskad hypotesen”, bygger på att en störning i metabolismen av APP och därmed β -amyloid, vilket leder till en aggregering och utfällning av β -amyloid i hjärnparenkymet vilket är toxiskt och skadar nervcellerna.

Amyloidkaskadhypotesen

β -amyloid är en peptid på 40–42 aminosyror som bildas från ett större prekursorprotein kallat amyloid prekursor protein (APP). APP bildas i kroppens alla kärnförande celler, och är ett membranbundet glykoprotein med en lång extracellulär del och en kortare intracellulär del.

APP klyvs av flera olika enzymer som gemensamt kallas för sekretaser via två olika metaboliska vägar, där den ena vägen (amyloidogen APP-klyvning) leder till att fritt β -amyloid bildas. De senaste åren har dessa sekretaser identifierats och klonats.

Vid icke-amyloidogen APP-klyvning klyvs APP först av α -sekretas, varvid den stora extracellulära delen av APP (α -sAPP) utsöndras. APP klyvs därefter av γ -sekretas varvid ett mindre peptidfragment (kallat p3) motsvarande drygt halva β -amyloid sekvensen bildas. Denna metaboliska väg innefattar en klyvning genom β -amyloid sekvensen, och inget β -amyloid frisätts därför.

Vid amyloidogen APP-klyvning klyvs APP först av ett annat enzym kallat β -sekretas, varvid den extracellulära delen av APP (β -sAPP) utsöndras. APP klyvs därefter av γ -sekretas varvid fritt β -amyloid bildas.

APP-metabolism med bildning av fritt β -amyloid sker i kroppens alla celler, och β -amyloid utsöndras även till extracellulärutrymmet och kroppsvätskor som plasma och likvor. Det är oklart hur och varför lösligt β -amyloid aggregerar till olösliga amyloidfibriller och även varför detta endast sker i vissa delar av hjärnan.

Man känner till att olika långa varianter av β -amyloid bildas, med antingen 40 (A β 40) eller 42 (A β 42) aminosyror. Cirka 90% av det β -amyloid som bildas under den normala metabolismen är A β 40. Däremot är A β 42 den dominerande formen av β -amyloid i senila plack. A β 42 är hydrofob, och har visats ha en större tendens att aggregera och även vara mer neurotoxiskt än A β 40.

Enligt amyloidkaskadhypotesen är depositionen av β -amyloid central i patogenesen av Alzheimers sjukdom, och man betraktar Alzheimers sjukdom som en upplagringssjukdom i hjärnan. På grund av en störning i amyloidmetabolismen utfälls β -amyloid i form av s.k. diffusa plack. Experimentellt har β -amyloid visats vara neurotoxiskt. Det är möjligt att det är endast de tidiga formerna av mindre β -amyloidaggregat (oligomerer) som är toxiska. Då β -amyloid skadar intilliggande nervceller degenererar dessa och senila (neuritiska) plack uppkommer. Sekundärt till nervcellsskadan orsakad av senila plack bildas neurofibriller.

Andra forskare menar att det inte är klarlagt att β -amyloidutfällningen är den initierande faktorn. En grundpelare i amyloidkaskadhypotesen är att β -amyloidutfällning och senila plack är den centrala neuropatologiska förändringen vid Alzheimer. Utfällning av β -amyloid i hjärnan är dock ej specifikt för Alzheimer utan ses t.ex. efter skalltrauma. En statistisk korrelation är ej heller detsamma som ett orsakssamband, och andra neuropatologiska förändringar (neurofibriller, synapsskada) visar en likartad eller bättre korrelation till demensgrad.

Amyloidkaskadhypotesen är också till stor del byggd på data från de FAD-mutationer som finns beskrivna. Viktiga fynd är att samtliga APP-mutationer ligger nära β -amyloiddomänen i anslutning till sekretaserna, att både APP- och presenilinmutationerna påverkar produktionen av β -amyloid, och att transgena möss med APP- eller presenilinmutationer får utfällning av β -amyloid. Emellertid är FAD-mutationer mycket sällsynta och det är oklart om de förändringar som ses hos FAD-fallen direkt kan översättas till den vanliga formen av sporadisk Alzheimer hos äldre. Någon överproduktion av β -amyloid har aldrig visats vid sporadisk Alzheimer.

Studier under de senaste åren har visat att APP har en viktig fysiologisk funktion vid utväxt av nervutskott och bildning av synapser och även vid regeneration efter skador i CNS. Ett alternativ kan därför vara att utfällning av β -amyloid är sekundärt till en ökad APP-bildning som led i ett försök till en regeneration som en reaktion på hjärnskada. Alter-

nativt kan β -amyloid utfällningen vara sekundär till en störning av APP-metabolismen (transporten) på grund av en axonal degeneration, så som kan vara fallet vid skallskador. En möjlighet är även att FAD-mutationernas verkningsmekanism är en försämrad normal funktionen av APP.

Tau Hypotesen

Tau protein är ett normalt förekommande protein i hjärnan vars funktion är att genom bindning till mikrotubuli i nervcellernas axoner stabilisera mikrotubuli vilket är av betydelse för den axonala transporten. Tau genen är belägen på kromosom 17. Från tau genen bildas sex olika isoformer av tau protein genom alternativ mRNA-klyvning.

På tau protein finns ett flertal aminosyror som kan fosforyleras. Vid Alzheimers sjukdom är tau protein hyperfosforylerat, d.v.s. ett större antal aminosyror än normalt har påkopplat en fosfatgrupp. Hyperfosforylerat tau aggregerar till trådformade proteinaggregat kallade "paired helical filaments" (PHF), vilka kan ses med elektronmikroskop och PHF aggregerar vidare till neurofibriller, neuropil threads och ansamlas i skadade neuriter runt senila plack.

Hyperfosforylering av tau sker på basen av en inbalans mellan kinaser (som ökar fosforylering) och fosfataser (som defosforylerar proteiner), men även andra förändringar av proteinet sker, så som glykosylering, oxidering och ubiquitinerings. Den ökade fosforyleringen av tau med försämrad bindning till mikrotubuli leder till en störd axonal stabilitet och transportförmåga, vilket leder till en störd synapsfunktion och slutligen till en nervcellsdegeneration. Proteinaggregatet i form av neurofibriller skadar även nervcellsfunktionen direkt.

Mängden neurofibriller visar också en stark korrelation till graden av kognitiv dysfunktion. Stora autopsistudier har visat att neurofibriller föregår bildningen av plack med flera årtionden.

Mot tau hypotesen kan i första hand invändas att PHF-tau och neurofibriller har en mycket låg sjukdomsspecificitet, vilket talar för att detta kan vara en sekundär ospecifik reaktion på nervcellsdegeneration.

Inflammatorisk process

En hypotes är att inflammatoriska processer spelar en viktig roll i patogenesen av Alzheimers sjukdom. Det finns inga "klassiska" tecken på en inflammato-

risk reaktion (t.ex. infiltration av leukocyter) i hjärnan vid Alzheimers sjukdom, men en del fynd kan tala för att det pågår en inflammatorisk process. Senila plack är omgivna av reaktiva mikroglia och det finns flera akutfasproteiner i de senila placken. Man har även funnit tecken på komplementaktivering och ökning av interleukiner. Vissa epidemiologiska undersökningar talar för att frekvensen av Alzheimers sjukdom kan vara lägre hos patienter med reumatoid artrit, vilket skulle kunna hänga samman med att dessa patienter står på långvarig anti-inflammatorisk terapi. I vissa mindre studier anser man sig ha sett positiv effekt av anti-inflammatoriska läkemedel (t.ex. indometacin), men detta har varit svårt att verifiera i större kontrollerade studier. Vilken betydelse inflammatoriska processer har vid Alzheimer är därför oklart, likaså om de är primära (orsaksrelaterade) eller sekundära (till den degenerativa processen).

Cerebrovaskulära riskfaktorer Alzheimers sjukdom

Epidemiologiska och andra studier talar för att det finns ett samband mellan cerebrovaskulära riskfaktorer eller sjukdom och Alzheimers sjukdom. Flera studier har funnit att hypertoni ökar risken att senare insjukna i Alzheimers sjukdom. Andra studier har visat på samband mellan diabetes mellitus och arterioskleros och Alzheimer. Vaskulära skador i hjärnan, så som vitsubstansskada, lakuner och mindre infarkter, är också vanliga vid Alzheimers sjukdom.

Det är oklart om vaskulära riskfaktorer i sig ökar risken för, eller accelererar den patologiska processen vid, Alzheimers sjukdom, eller om vaskulära riskfaktorer leder till cerebrovaskulära skador som förstärker effekten av Alzheimerförändringarna, ledande till att sjukdomen debuterar tidigare än vad den skulle ha gjort annars.

Kolesterolhypotesen

Ett samband mellan Alzheimer och kolesterolmetabolismen har uppmärksamats på senare år. Förutom att ApoE ϵ 4 allelen är en riskgen för Alzheimer är den även associerad med hyperkolesterolemi och arterioskleros. Flera studier på autopsi-material har funnit en ökad mängd senila plack hos individer med arteriosklerotisk hjärtsjukdom.

Djurförsök har visat att kaniner som ges en kole-

sterolrik föda får β -amyloidutfällning i hjärnan, vilket kan motverkas med behandling med kolesterol-synteshämmare (HMG Co-A-reduktashämmare), s.k. statiner. Cellförsök har också visat att celler som växer i ett kolesterolrikt medium får en ökad produktion av β -amyloid, vilket också kan motverkas med behandling med HMG Co-A-reduktashämmare. Slutligen publicerades förra året två studier där man fann att prevalensen för Alzheimer var lägre hos patienter behandlade med statiner.

Ålders- och riskfaktorhypotesen

Alzheimers sjukdom är en starkt åldersrelaterad sjukdom, prevalensen (förekomsten) av sjukdomen i populationen ökar markant i högre åldersgrupper. I princip samtliga människor får också Alzheimerförändringar (β -amyloidutfällning med senila plack och neurofibriller) om man lever tillräckligt länge. En hypotes är därför att den nervcellsdegeneration som ses vid sporadisk Alzheimers sjukdom beror på den ackumulerade effekten av olika påfrestningar och skador som drabbar den åldrande hjärnan, vilken är mer vulnerabel för t.ex. oxidativ stress. Olika både genetiska och andra riskfaktorer skulle påverka om, eller snarare i vilken ålder, en person får sjukdomen.

Sjukdomens utveckling (spridning) i olika regioner i hjärnan är den omvända till utvecklingen av hjärnans myelinisering. De områden som myeliniseras senast är de som först drabbas av neurofibrillära förändringar vid Alzheimer. Upprätthållande av myelinisering av axoner ställer höga metaboliska krav, vilket kan svikta vid åldrandet.

Vad gäller riskfaktorer har flera epidemiologiska studier visat att förekomst av Alzheimers sjukdom i släkten ger en ökad risk för sjukdomen, även vid sporadisk Alzheimer d.v.s. de fall som ej har FAD med autosomalt dominant ärftlighet. Av genetiska riskfaktorer är ApoE ϵ 4 allelen som den enda säkerställda riskgenen vid Alzheimers sjukdom. Ett flertal andra riskgener har förslagits vara associerade med Alzheimers sjukdom, men detta har ej säkert kunnat verifieras.

Av övriga riskfaktorer som föreslagits kan nämnas skalltrauma, cerebrovaskulära riskfaktorer (t.ex. hypertoni), låg utbildning, depression och exposition för toxiska ämnen (t.ex. aluminium. Även yttre faktorer såsom social isolering och minskad intellektuell aktivitet kan tänkas påverka när en sjukdomsprocess visar sig kliniskt.

Biokemiska markörer för Alzheimers sjukdom

En säkrare klinisk diagnostik tidigt i sjukdomsförloppet skulle kunna uppnås genom analys av olika biokemiska markörer. Eftersom hjärnans extracellulärrum är kontinuerlig med cerebrospinalvätskan (likvor) kommer biokemiska förändringar i hjärnan att avspeglas i likvor. Eftersom Alzheimers sjukdom endast engagerar hjärnan är likvor därför det optimala mediet för bestämning av biokemiska markörer för sjukdomen.

Biokemiska markörer för Alzheimer bör avspegla de biokemiska förändringar som förekommer vid sjukdomens centrala patogenetiska processer. Dessa inkluderar en degeneration av neuron och deras axoner och synapser, en störning i metabolismen av β -amyloid ($A\beta$) med utfällning av $A\beta$ till senila plack, samt en hyperfosforylering av proteinet tau vilket aggregerar och bildar neurofibriller. De biokemiska analyser som utvecklats för dessa patogenetiska processer är totalt tau protein (för axonal nervcellsdegeneration), fosforylerat tau protein (för hyperfosforylering av tau och bildning av neurofibriller) samt $A\beta_{42}$ (för störning i metabolismen av β -amyloid).

A) Totalt tau (T-tau)

Genom att använda monoklonala antikroppar som reagerar med alla isoformer av tau oberoende av fosforyleringsgrad har man kunnat utveckla ELISA-analyser som bestämmer nivån av ”totalt” tau (T-tau). En ökad nivå av T-tau avspeglar sannolikt graden av neuronal/axonal degeneration och skada.

Ett flertal studier har visat att det finns en måttligt till kraftigt ökad nivå av T-tau i likvor vid Alzheimer, medelnivån ligger cirka tre gånger högre än nivån hos friska individer i samma ålder. Detta fynd har verifierats i över 30 studier inkluderande över 2 000 patienter med Alzheimer och 800 kontroller. Sensitiviteten för en ökad nivå av tau i likvor för att identifiera Alzheimer är hög, minst 85% av Alzheimerfall har ökat T-tau i likvor.

Ökad nivå av T-tau ses även vid alla sjukdomar med ett tillräckligt stort akut axonalt sönderfall eller med aktiv axonal degeneration. De högsta nivåerna ses därför vid akut större stroke och vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (där man har en mycket snabbt förloppande kortikal degeneration).

Ökade nivåer av T-tau i likvor kan även ses hos en

del fall med frontotemporal demens och Lewy body demens. Det är oklart om T-tau i likvor är ökat eller ej vid vaskulär demens. I vissa studier har man funnit ökade nivåer i en relativt stor andel av fallen, medan i andra studier har man funnit normala nivåer och endast enstaka patienter med ökat T-tau i likvor. Sannolikt kan denna skillnad mellan olika studier bero på selektionen av patienter, d.v.s. hur stor andel av fallen med vaskulär demens som förutom cerebrovaskulära skador även har Alzheimerpatologi.

Däremot ses normala nivåer vid lokaliserade kroniska neurologiska sjukdomar (progressiv supranukleär paralyse och Parkinsons sjukdom) och psykiatriska sjukdomar (t.ex. depression). Likaså ses normala nivåer vid alkoholdemens.

2) Fosforylerat tau (P-tau)

Flera studier har funnit en markant ökning av P-tau i likvor vid Alzheimer. Sensitiviteten för en ökad nivå för att identifiera Alzheimer är hög, cirka 85% av Alzheimerfall har ökat P-tau i likvor.

Specifiteten för P-tau har visats vara högre än för T-tau. Flera studier har funnit normala nivåer av P-tau i likvor både vid andra demenssjukdomar (frontotemporal demens, Lewy body demens och vaskulär demens) och vid neurologiska (Parkinsons sjukdom) och psykiatriska (depression) sjukdomar.

Efter ett akut stroke ses en markant ökning av T-tau, och ökningen av T-tau korrelerar med storleken av infarkten. Däremot är nivån av P-tau helt oförändrad efter stroke. Detta talar för att nivån av P-tau (i motsats till T-tau) i likvor ej avspeglar neuronal skada, utan specifikt avspeglar fosforyleringsgraden av tau, vilket kan vara kopplat till bildningen av neurofibriller. Dessutom talar detta fynd för att bestämning av P-tau kan vara av värde för att skilja patienter med klassisk Alzheimer från de med s.k. blanddemens (Alzheimer/vaskulär demens). En ökning av både T-tau och P-tau skulle tala för Alzheimer medan en ökning av T-tau och normalt P-tau mera skulle tala för blanddemens.

3) β -amyloid ($A\beta_{42}$)

I ett flertal studier har man funnit att nivån av $A\beta_{42}$ i likvor är sänkt vid Alzheimer till cirka 50% av nivån hos åldersmatchade friska personer. Sensitiviteten för sänkt $A\beta_{42}$ i likvor för att identifiera Alzheimer ligger på cirka 85%.

Specifiteten för $A\beta_{42}$ i likvor är ej optimal. Låga nivåer ses även vid Lewy body demens, en

sjukdom där det liksom vid Alzheimer bildas senila plack. Emellertid kan låga nivåer även ses hos en del fall med andra demenssjukdomar som t.ex. frontotemporal demens. Orsaken till detta är oklar. Normala nivåer ses förutom vid åldrandet vid psykiatriska sjukdomar som depression och vid många neurologiska sjukdomar.

Länge tänkte man sig att minskningen av A β 42 i likvor vid Alzheimer avspeglade en deposition av A β -peptiden i senila plack, med konsekvensen att en mindre mängd peptid skulle kunna utsöndras till likvor. Emellertid har man funnit att mycket låga nivåer av A β 42 i likvor även är karakteristiskt för Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, där man ej finner senila plack. Anledningen till sänkningen av A β 42 i likvor vid Alzheimer är därför fortfarande oklar, men hypotesen idag är att lågt A β 42 avspeglar en störning i metabolismen av A β (minskad produktion) i degenererande nervceller.

Biokemiska markörer tidigt i sjukdomsförloppet

Flera studier har visat att man mycket tidigt i sjukdomsförloppet vid AD finner ökade nivåer av både T-tau och P-tau, liksom sänkta nivåer av A β 42. Detta har visats hos Alzheimerpatienter med höga

poäng (över 23–25) vid MMSE. Kombinationen av höga T-tau och P-tau samt lågt A β 42 ses även hos patienter med mild cognitive impairment (MCI) som under de närmaste åren progredierar till Alzheimers sjukdom med kliniskt manifest demens. I en studie fann man även att högt T-tau endast fanns hos MCI-patienter som senare progredierade till Alzheimerdemens, men däremot ej hos de som ej progredierade.

Sammantaget verkar således dessa biokemiska likvorkörare vara positiva mycket tidigt i sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom, sannolikt redan innan kliniskt manifest demens föreligger.

Biokemiska markörer i klinisk sjukvård

Precis som inom andra områden inom medicinen skall dock inte biokemiska markörer för Alzheimers sjukdom användas isolerat. En möjlig analogi är diagnostiken av hjärtinfarkt, där diagnosen ställs på basen av kombination av kliniska fynd, EKG-förändringar och biokemiska 100 analyser (t.ex. CK-MB och troponin T). På motsvarande sätt bör resultaten av likvorkörare för Alzheimers sjukdom kombineras med resultaten från den kliniska undersökningen samt övriga undersökningar (t.ex. CT/MRT).

Diagnostik och utredning av Alzheimers sjukdom

MARIA ERIKSDOTTER JÖNHAGEN

Inledning

I takt med ökande andel äldre i befolkningen har fokus riktats alltmer mot de sjukdomar som främst drabbar äldre bland vilka demenssjukdomarna är vanliga. Korrekt diagnostik av demenssjukdomar har också blivit allt viktigare då under senare år ökade behandlingsmöjligheter finns tillgängliga. Den i särklass vanligaste demenssjukdomen är Alzheimers sjukdom och diagnostik och utredning av denna kommer att beskrivas nedan.

Klinisk bild vid Alzheimers sjukdom:

Samtliga demenssjukdomar karaktäriseras av nedsättning av de kognitiva funktionerna med ett pro-

grederande förlopp där patienten försämras över tid. Minnesstörning är ett vanligt och tidigt tecken vid demens. Förlopp och förändring av olika kognitiva funktioner varierar mellan de olika demenssjukdomarna. Beteendestörningar är vanliga. Patienterna uppvisar bristande koncentration och har svårigheter att hantera stress, blir alltmer passiva och tillbakadragna.

Sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom kan indelas i tre stadier: mild, måttlig och svår (1,2). I den milda, tidiga fasen är symtomen vaga, diffusa och smygande. Framför allt uppvisar patienten en minnesstörning, men koncentrationssvårigheter, lätt afasi liksom orienteringssvårigheter i nya miljöer kan förekomma. Depressiva symtom och apati/initiativlöshet är vanliga. Patienten har insikt i sina problem och kan med hjälp av olika strategier till viss del kompensera för sin kognitiva nedsättning. I det

Diagnostik och utredning av Alzheimers sjukdom

måttligt svåra stadiet blir minnesnedsättningen allt tydligare men även dysfasi, dyspraxi, dysgnosi och visuospatiala svårigheter framträder mer. Den allmänna funktionsnivån påverkas och patienten klarar ej sitt dagliga liv utan hjälp. Personligheten är tämligen väl bevarad, men sjukdomsinsikten är nedsatt. Så kallade BPSD-symtom (beteendestörningar och psykiska symtom vid demenssjukdom) såsom synhallucinationer, vanföreställningar, ångest och oro är vanliga. Extrapiramidala symtom som rigiditet och hypokinesi ses i den måttligt svåra och svåra sena fasen liksom myoklonus och epileptiska anfall. I det svåra sena sjukdomsstadiet tilltar försämringen av samtliga ovan beskrivna symtom. Institutionsvård är oftast nödvändigt. Minnet är endast fragmentariskt, den språkliga förmågan avtar och verbal kommunikation med patienten blir till slut omöjlig. Patienten blir inkontinent, den motoriska förmågan avtar och dyspraxin tilltar vilket i slutet gör patienten sängliggande. Dödsorsaken är ofta en komplikation till demenssjukdomen, vanligt är aspirationspneu-

moni orsakad av sväljningssvårigheter. Sjukdomen anses ha en duration på mellan tio till tolv år.

Klassifikation

Diagnostiken syftar till att verifiera att demenssjukdom föreligger och vilken typ av tillstånd det gäller samt utesluta differentialdiagnoser och kartlägga komplikationer. Diagnostiken bygger på att bedöma ett antal symtom hos patienten med hjälp av i första hand klinisk undersökning och sedan klassificera dessa enligt definitionerna nedan. Innan typ av demenssjukdom fastställs måste kriterierna för demens vara uppfyllda. De mest använda kriterierna är de enligt DSM-IV(3) och ICD-10 (4). I forskningssammanhang används oftast de så kallade NINCDS-ADRDA-kriterierna (5) för att diagnostisera AD. Klassifikationen enligt ICD-10 togs i bruk i Sverige den 1 januari 1997 och är det klassifikationssystem som bör användas i klinisk rutin. För att åstadkomma ökad likhet avseende sjukdomsbe-

Alzheimers sjukdom

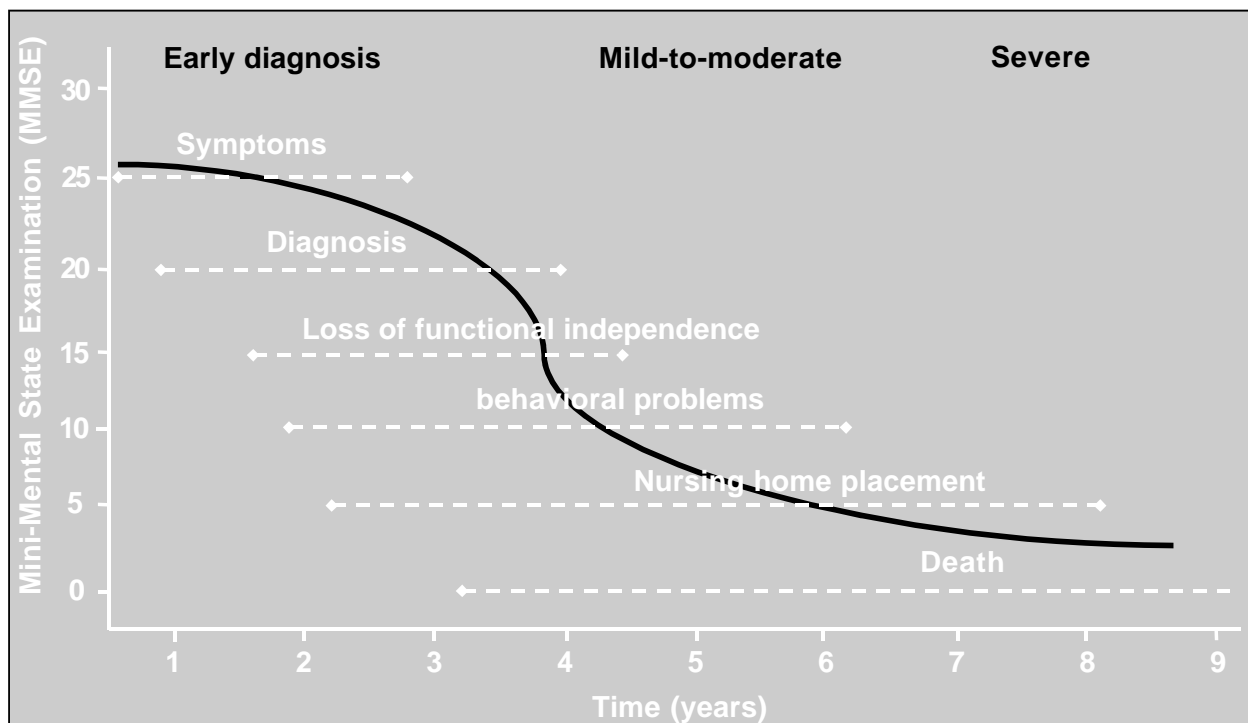


Fig. 1

Bilden ovan illustrerar väl sjukdomsförloppet vid Alzheimers sjukdom.

Illustrationen är hämtad från Feldman H, Gracon S. Natural history of AD. In: Gaultier S (ed) Clinical Diagnosis and management of Alzheimer's disease, Martin Dunitz, London: pp 205–220, 1996 och publiceras med tillstånd från förlaget.

grepp och klassificering av demensdiagnoser har företrädare för sjukvården, primärvården och akademien enats om beskrivningar av ett antal vanliga demensdiagnoser (6). Jag har här nedan givit en förkortad version av ICD-10-kriterierna för demens och för Alzheimers sjukdom.

ICD-10-kriterierna för demens:

G1. Det finns belägg för var och en av följande punkter:

1. En minnesnedsättning som objektivt måste styrkas.
2. En reduktion av andra kognitiva förmågor, där sänkning från tidigare prestationsnivå måste påvisas.

G2. Ett konfusionstillstånd får ej föreligga.

G3. Nedsättning av emotionell kontroll eller motivation eller en förändring av socialt beteende som ger minst ett av följande symtom:

- Emotionell labilitet
- Irritabilitet
- Apati
- Förråat socialt beteende

G4. Minnesnedsättningen och/eller reduktion av andra kognitiva förmågor måste ha funnits i minst sex månader.

Demens vid Alzheimers sjukdom:

- A. De allmänna kriterierna för demens enligt ovan måste vara uppfyllda.
- B. Anamnes, fysisk undersökning eller särskilda undersökningar ger inga belägg för någon annan möjlig orsak till demenssyndromet (t.ex. cerebrovaskulär sjukdom, Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom, subduralhematom, normaltryckshydrocefalus) eller systemisk störning (t.ex. hypothyreos, brist på B12-vitamin eller folsyra, hypercalcemi) eller tillstånd förorsakade av droger.

Demens vid Alzheimers sjukdom med tidig debut (F00.0*G30.0)

1. Kriterierna för Alzheimers sjukdom enligt ovan måste vara uppfyllda och debutåldern måste vara lägre än 65 år.

2. Dessutom skall minst en av följande fordringar vara uppfylld:

1. Belägg finns för en relativt snabb progression.
2. Förutom minnesstörning måste afasi, agrafi, akalkuli eller apraxi föreligga.

Demens vid Alzheimers sjukdom med sen debut (F00.1*G30.1)

1. Kriterierna för Alzheimers sjukdom enligt ovan måste vara uppfyllda och debutåldern måste vara 65 år eller mer.
2. Dessutom skall minst en av följande fordringar vara uppfylld:
 1. Belägg finns för en mycket långsam, smygande debut och progression.
 2. Dominans av minnesstörning över intellektuell funktionsnedsättning.

Demens vid Alzheimers sjukdom, atypisk eller blandad typ (F00.2*G30.8)

Denna beteckning skall användas för demenssjukdom som har viktiga atypiska symtom och tecken eller som uppfyller kriterierna för både Alzheimers sjukdom med tidig debut och Alzheimers sjukdom med sen debut. En kombination av Alzheimers sjukdom och vaskulär demens är också inräknad här.

Diagnostik/utredning

Diagnostiken av demenssjukdomarna är en sammanvägning av information som hämtas från den kliniska undersökningen. En noggrann klinisk undersökning/utredning är således nödvändig. Demensutredning är viktig av flera skäl förutom att diagnos erhålles:

- För att utesluta övriga behandlingsbara sjukdomar som kan ge demensliknande symtom.
- Ge adekvat information till patient och anhöriga om diagnos, hereditet, symtom, förlopp och prognos. Detta leder ofta till en bättre förståelse från omgivningen.
- Ge möjlighet till medicinsk behandling av vissa av demenssjukdomarna.
- Ge en beskrivning av patientens aktuella funktionsnivå.
- Ge möjlighet till behandling av symtom och komplikationer till demenssjukdomen.
- Göra en bedömning av lämplig vårdnivå och etablera kontakt med berörda vårdgivare.

Diagnostik och utredning av Alzheimers sjukdom

Demenssjukdomarna drabbar i första hand hjärnans funktioner men leder till att den kognitiva såväl som den funktionella, yrkesmässiga och sociala förmågan påverkas, varför också individens omgivning drabbas. Därför måste diagnostiken och utredningen ha en sådan bredd att dessa aspekter klarläggs och beaktas. Det finns i Sverige många lokala vårdprogram (7) samt nationell och internationell litteratur om vad som bör ingå i en demensutredning (2,8):

1. *Anamnes*. Debut och förlopp av de kognitiva symtomen där särskilt minnesproblem (när och i vilken grad sviktat minnet?, i vilka situationer? används kompensatoriska strategier?), spatial förmåga och språklig nedsättning bör efterfrågas. Vidare bör förekomst av depressiva symtom, beteendestörningar och andra psykiatriska symtom belysas. Hereditet, yrkes- och expositions-förhållanden och övriga sjukdomar, där framför allt anamnes på skalltrauma och cerebrovaskulär sjukdom är av intresse, bör penetreras. I ett tidigt skede av en demenssjukdom kan patienten väl beskriva sina symtom. Även hos patienter med tydliga minnessvårigheter är det viktigt med anamnes från patienten själv för att få en uppfattning om de subjektiva besvären.
2. *Anhörig-/närståendeanamnes*. Det är värdefullt om en anhörig kan komplettera patientens uppgifter samt ge sin egen syn på symtomen, dess duration och progress. Det finns formulär för anhöriginterju vilket kan vara till stöd för heteroanamnesen. Av vikt är också att efterhöra de anhörigas inställning och förmåga att ta hand om patienten och hur den kognitiva nedsättningen påverkar patientens familj samt sociala nätverk.
3. *Status*. I detta ingår ett allmänt somatiskt status inklusive en noggrann neurologisk undersökning, samt ett psykiskt status och en kognitiv bedömning. I det psykiska statuset bör fokus ligga på förekomst av personlighetsförändring, depressiva symtom och beteendeförändringar. Ibland kan skattningsskalor vara till hjälp (Cornell scale for depression in dementia (9) och för beteendestörningar Behave-AD (10)). I den kognitiva bedömningen bör tester av kognitiv funktion utföras. Vid Alzheimers sjukdom föreligger en signifikant nedsättning av minnesfunktioner (den tidigaste störningen ses i det så kallade episodminnet) och andra kognitiva funktioner (tidigt ses nedsättning i abstrakt tänkande och störd visuospatial förmåga). Det enklaste och vanligast förekommande testet är MMT

(Minimal mental test, 11), vilket används över hela världen. Fördelen i klinisk praxis är att det går snabbt att utföra och ger ett grovt mått på kognitiv förmåga. Nackdelen är att det är relativt okänsligt vid mild och vid grav minnesnedsättning. Att observera är att det inte är ett diagnostiskt instrument. Ett annat användbart test i kliniken är det så kallade klocktestet som ger ett mått på patientens spatiala och exekutiva förmåga. I kombination med MMT har det visat sig ha en hög sensitivitet och specificitet för Alzheimers sjukdom (12). Vid mer komplicerade fall måste ett batteri av kognitiva tester utföras av neuropsykolog för att få heltäckande information om de kognitiva avvikelserna. De så kallade globala skattningsskalorna mäter de flesta symtomen vid demenssjukdom. En sådan skala som är lätt att använda är GDS-skalan (13).

4. *Bedömning av funktionsförmåga*. En noggrann anamnes och heteroanamnes ger ofta relativt god information om funktionsförmågan, ibland kan en ADL-bedömning behöva göras. En kliniskt användbar skala för att bedöma funktion är FAST-skalan (14). I de flesta fall med nedsatt funktionsförmåga bör kontakt med kommunen initieras.
5. *Laboratorieundersökningar*: Laboratorieanalyserna görs främst för att upptäcka differentialdiagnostiska tillstånd samt annan samtida sjukdom (blodstatus, el-status, ca, alb, blodsocker, analys av lever-, njur- och thyreoideafunction samt analys av B12, folsyra, blodfetter).

Det finns ännu inte laboratorieprover för att diagnostisera demenssjukdomar som har tillräcklig sensitivitet och specificitet, men intensiv forskning pågår och data talar för att vi inom en snar framtid kommer att ha mer specifika laboratorieprover till vår hjälp. Det gäller framför allt markörer i likvor. Flera studier har visat att proteinet tau är ökat och betaamyloid är sänkt i cerebrospinalvätskan vid Alzheimers sjukdom (15). Sensitiviteten är god men specificiteten något sämre framför allt mot andra demenssjukdomar (15) varför användning i klinisk rutin i primärvård ännu ej kan rekommenderas. I kombination med resultaten från andra undersökningar i utredningen är de dock av värde och likvorundersökningar avseende totalt tau och betaamyloid görs numera ofta vid specialiserade minnesutredningsenheter. Ytterligare en intressant markör är fosforylerat tau-protein i likvor som i studier visats ha en hög sensitivitet och specificitet

vid Alzheimers sjukdom, varför klinisk rutinvårdning sannolikt snart blir aktuell (16). För övrigt bör lumbalpunktion utföras vid misstanke om infektiösa och inflammatoriska processer i hjärnan.

Apolipoprotein E (Apo-E) genen är en genetisk markör av intresse vid Alzheimers sjukdom. Apo-E är en komponent i flera plasmaproteiner och finns i tre olika isoformer, där $\epsilon 3$ är vanligast och förekommer hos majoriteten av befolkningen, $\epsilon 2$ hos 7–8% och $\epsilon 4$ hos 14–15%. En ökad förekomst av $\epsilon 4$ ses hos patienter med Alzheimers sjukdom och utgör en riskfaktor för att insjukna i Alzheimers sjukdom (17). Dock är det prediktiva värdet lågt, varför denna genetiska markör inte lämpar sig i klinisk rutin, men kan vara av värde i en utvidgad demensutredning.

6. *Röntgenundersökning av hjärnan:* Röntgenundersökningarna görs främst i differentialdiagnostiskt syfte och bör därför göras i all minnesutredning. Den främsta anledningen att utföra datortomografi (CT) är att få information om andra tillstånd som kan påverka den kognitiva funktionen såsom tumor cerebri, stroke, lågtryckshydrocefalus och tidigare traumatiska hjärnskador. I klinisk praxis i primärvård är CT av hjärnan tillfyllest. Forskning pågår för att kunna använda röntgenundersökningarna för att påvisa demenssjukdom. Med CT kan degenerativa hjärnskador detekteras men magnetröntgen (MR) ger en bättre uppfattning om atrofi och vitsubstansdegeneration än CT. Korrelationen mellan fynden på CT och den kognitiva nedgången vid Alzheimers sjukdom är låg. Med hjälp av CT och MR har studier påvisat atrofi i hippocampusområdena vid Alzheimers sjukdom (18,19). Dock är inte sensitiviteten och specificiteten tillräckligt hög för att kunna diagnostisera demenssjukdom. Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) är en radiologisk undersökning där det cerebrala blodflödet i ett givet ögonblick kan visualiseras. Vid Alzheimers sjukdom ses bilateral temporoparietal hypoperfusion (20). Positron emission tomography (PET) undersökning av hjärnan vid Alzheimers sjukdom har hög sensitivitet men lägre specificitet (21). MR och SPECT-undersökningar kan ses som komplement i en utvidgad demensutredning. PET-undersökning kan vara till hjälp i oklara fall.
7. *Fysiologiska undersökningar:* EEG-analys påvisar en kortikal påverkan vid Alzheimers sjukdom med

en reduktion av α -aktiviteten och ett ökat inslag av långsam aktivitet (22). Med kvantitativ teknik har känsligheten ökat och den kognitiva funktionen kan följas. Differentialdiagnostiskt kan EEG utföras för att påvisa epileptisk aktivitet. EEG-analys, om lättillgänglig, kan vara av värde i klinisk rutin som komplement till övriga undersökningar.

Diagnostik på primärvårdsnivå och specialistnivå

Den ökande andelen äldre i befolkningen och därmed ökande andel patienter med demenssjukdom och framför allt Alzheimers sjukdom gör att utredningen av dessa inte är en specialistangelägenhet utan majoriteten av utredningarna bör bedrivas i primärvården. Då primärvården har ett stort åtagande att sköta all basal sjukvård måste utredningen i primärvård vara relativt begränsad för att fungera i klinisk rutin. *Den basala demensutredningen i primärvården som kan anses rimlig bör innehålla:*

- a) Anamnes och anhöriganamnes. Den kognitiva anamnesen från patient och anhörig är särskilt viktig. Fråga om minnesproblem, exekutiv förmåga, språklig förmåga. Diskutera även bilkörning.
- b) Läkemedelsbiverkningar liksom interaktioner viktiga att efterforska.
- c) Psykiskt och somatiskt status samt en bedömning av kognitiva funktioner. Enkel kognitiv testning med MMT och eventuellt ett klocktest bör utföras. Vidare bör en bedömning av eventuell förekomst av BPSD-symtom göras.
- d) ADL-funktioner bör bedömas.
- e) Laboratorieprover. Särskilt viktiga är analys av thyreoideafunktion, B12 och folsyranivåer.
- f) EKG.
- g) Datortomografi av hjärnan.

Fokus på utredningen i öppenvården måste initialt ligga på den kognitiva bedömningen. Av stor vikt är anamnes och anhöriganamnes. Om subjektiva kognitiva svårigheter kan verifieras objektivt med avvikelser i MMT-testet och/eller att anhöriga uppfattar att kognitiva svårigheter föreligger, bör fortsatt utredning med lab, CT och en funktionsbedömning göras. Denna utredning är i flera fall tillfyllest för att kunna diagnostisera Alzheimers sjukdom. Det gäller framförallt patienter med tydliga symtom där sjukdomen pågått en längre tid. Vid behov bör spe-

Diagnostik och utredning av Alzheimers sjukdom

cialist konsulteras för gemensam diskussion om diagnoser.

För vissa grupper av patienter med kognitiv nedsättning är dock en utvidgad demensutredning nödvändig:

1. Patienter med minnesstörning i tidigt skede, där få eller inga andra kognitiva symtom föreligger.
2. Patienter med oklar symtomatologi där komplicerade differentialdiagnostiska överväganden måste göras.
3. Patienter yngre än 65 år (efter lokala förutsättningar och resurser).
4. Patienter med svåra beteendestörningar och/eller komplicerad social situation och/eller komplicerad somatisk sjukdom där utredning ej är möjlig att genomföra i öppenvård.

Dessa patienter bör remitteras till specialist vid minnesutredningsenhet där en utvidgad demensutredning bör utföras. Vid denna specialistenhet kan fördjupade bedömningar göras utifrån längre observationstid och undersökningar beskrivna enligt punkt 1–8 ovan utförs i allmänhet. De flesta av dessa patienter utreds polikliniskt, men en mindre grupp är i behov av ineliggande utredning. Förutsättningarna för utredning i primärvård och slutenvård varierar i landet. På många håll finns välfungerande demenssteam inom primärvården. En utvidgad demensutredning kan naturligtvis utföras av specialintresserade läkare i primärvården, medan den på andra håll utförs på specialiserade minnesmottagningar kopplade till slutenvården.

Sammanfattningsvis kommer sannolikt en stor del av demensutredningar, behandling och uppföljning av patienter med demenssjukdom att skötas inom primärvården, vilket idag redan sker på många håll. De äldre patienterna har ofta en tämligen tät kontakt med distriktsläkare och distriktssköterska och därmed finns möjlighet att tidigt upptäcka patienter med kognitiva störningar (23). Vården av patienter med demenssjukdom både på primärvårdsnivå och specialistnivå liksom resurserna varierar dock mycket i olika delar av landet. Ett gott samarbete och erfarenhetsutbyte mellan primärvård och specialistvård är en förutsättning för en god vård av patienter med demenssjukdom. Vissa grupper av patienter med minnesproblem (se ovan) utgör ett ansvarsområde för specialisterna, men en stor grupp patienter kan sannolikt skötas i primärvården, där stöd från specialist bör kunna erbjudas vid behov, inte bara i den initiala utredningsfasen utan också under hela sjukdomsförloppet.

Referenser

1. Gauthier S. Update on diagnostic methods, natural history and outcome variables in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9 Suppl 3:2–7.
2. Marcusson J, Passant U, Wahlund L-O, Wallin A. Minnesstörning och demens. Utredning och handläggning. Ljungskile. Det mångkulturella förlaget, 1997.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. APA, 1994, Washington DC.
4. World Health Organization. The ICD-10 International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth Revision (ICD-10), WHO, Geneva, 1992.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:930–44.
6. Berg L, Gustafson L, Hansson G, Kilander L, Klinge'n S, Marcusson J et al. Harmonisering av demensdiagnoser – en nödvändig kvalitetssäkring. *Läkartidningen* 2001;34:3531–6.
7. Handlingsprogram för demensutredningar. HSN Stockholm, 1999.
8. Knopman DS, Dekosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin nm Small GW et al. Practice parameter. Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the America Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143–53.
9. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC. Cornell Scale for depression in dementia. *Biol Psych* 1988;23:271–84.
10. Auer SR, Monteiro IM, Reisberg B. The empirical behavioral pathology in Alzheimers disease (E-Behave-AD) Rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996;8:247–66.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
12. Brodaty H, Moore CM. The clock drawing test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psych* 1997;12:619–27.
13. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:661–3.
14. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:653–9.
15. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-AB42 as diagnostic

- markers for Alzheimer's disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001;58:373–9.
16. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, van Kerschaver E, van der Berre P, Sjögren M et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 2000;285:49–52.
 17. Roses AD. Genetic testing for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1997;54:1226–9.
 18. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992;340:1179–83.
 19. Wahlund L-O. Magnetic resonance imaging and computed tomography in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996;Suppl 168:63–70.
 20. Ryding E. SPECT measurements of brain function in dementia: a review. *Acta Neurol Scand* 1996; Suppl 168:50-3.
 21. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N et al. FDG-PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000;41:1920–8.
 22. Rosen I. Electroencephalography as a diagnostic tool in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8: 110–6.
 23. Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:223–9.

Behandling av kognitiva symtom – kolinesterashämmare

JAN MARCUSSON

Verkningsmekanism

Sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom drabbar de glutamaterga, kolinerga och monoaminerga bansystemen (1). Dagens läkemedel, som primärt är inriktade på att stimulera kognitiva funktioner inklusive minnet, påverkar i första hand det kolinerga systemet. Preparatens huvudsakliga verkningsmekanism är en hämning av det enzym, acetylkinesteras, som bryter ned signalsubstansen acetylkinolin, varigenom en ökad kolinerg aktivitet uppnås. Bidragande till en ökad kolinerg aktivitet kan också vara en viss hämning av butylkinesteras som också finns i CNS. Ett preparat (galantamin) påverkar även den kolinerga nikotinreceptorn direkt. Den ökade kolinerga aktiviteten anses förklara en stabilisering eller förbättring av de kognitiva funktionerna. Sannolikt sker denna effekt delvis genom en påverkan på den glutamaterga synapsen som ju medierar en viktig del av kognitiva funktionerna, däribland minnet.

Även om sjukdomsprogressen vid Alzheimers sjukdom fortgår, motverkar den kolinerga stimuleringen de symtom som den kolinerga underfunktionen orsakar. Det innebär att en minskad nedbryt-

ning av acetylkinolin genom hämning av acetylkinesteras kan beskrivas som en symtomatisk behandling.

Begreppet ”effekt” bör särskilt beaktas i detta fall med en progressiv degenererande sjukdom. Man kan förvänta sig en viss ”förbättring” av tillståndet, men även en oförändrad/stabiliserad funktionsnivå efter en periods behandling (ett år) kan vara en positiv och eftersträvningsvärd effekt.

Klinisk effekt

Effekt på kognition

De läkemedelsprövningar som ligger till grund för registrering av acetylkinesterashämmarna omfattar idag kring 3 000 studerade patienter för respektive preparat. Idag 2002 finns dubbelblinda, placebokontrollerade läkemedelsprövningar på över 6 000 patienter publicerade. Samtliga preparat har effekt på kognitiva funktioner. Den standardiserade mätning av kognitiva funktioner som oftast används i kliniska prövningar kallas för ADAS-Cog (Alzheimer's disease assesment scale – cognition). Det är ett 70-poängs skattningsinstrument (70 = uttalande nedsättningar) som värderar bl.a. minne, språk, orientering och praxis. För samtliga tre preparat

som är registrerade 2002 föreligger signifikanta skillnader mellan placebo och aktiv substans efter sex månader (donepezil 10 mg, rivastigmin 6–12 mg, galantamin 24 mg) (Figur 1). För donepezil har även 5 mg visat sig ha signifikant effekt på kognition i samtliga tre prövningar där ADAS-cog är använd (2–4). Låga doser (1–4 mg) av rivastigmin skiljer sig ej från placebo (5,6). Galantamin 16 mg skiljer sig från placebo i samma storleksordning som 24 mg (7–9). I en 12-månaders studie sågs signifikanta skillnader mot placebo jämfört med 10 mg donepezil både vad avser kognitiva funktioner (intellektuella subskalan på Goffries-Bråne-Steen-(GBS-)skalan samt på minimaltest (MMT)) (11).

Helhetsskattning

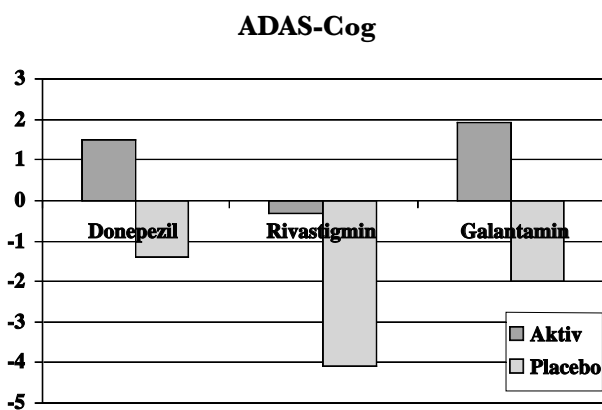
Flertalet läkemedelsprövningar har med någon typ av sammanfattande värdering av den kliniska effekten som primär effektvariabel. En sådan är CIBIC+ (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input), som är en semistrukturerad intervju med närstående och patient. CIBIC+ skiljer sig signifikant för samtliga tre preparaten (donepezil 5 mg, 10 mg, rivastigmin 6–12 mg, galantamin 16, 24 mg).

Effekt på funktion

Värdering av vardagliga praktiska funktioner (ADL, activities of daily living) ingår oftast som sekundära effektvariabler i de kliniska prövningarna. Preparaten har också till viss del visat sig ha effekt på dessa parametrar, så till vida att personer som behandlats med acetylkolinesterashämmare försämrats i långsammare utsträckning än de som fått placebo (2–12). Värderingen av ADL är dock metodmässigt mindre konsistent med flera olika typer av använda instrument, varför analysen av resultaten blir mer vanskelig. I de kliniska prövningarna varierar de områden som preparaten påverkar i de dagliga livet. Exempel på signifikanta skillnader till förmån för aktiv substans finns t.ex. för förmågan att kunna telefonera, komma ihåg och ta hand om sin egen person.

Andelen responders och klinisk relevans

En vanlig fråga från patienter hur stor andel som förbättras vid behandling med acetylkolinesterashämmare. I stort redovisar de tre idag tillgängliga preparaten samma resultat. Ungefär 25% av patienterna är förbättrade efter sex månader, 50% är oförändrade och 25% är försämrade. Beaktande den progressiva sjukdomsutvecklingen vid Alzheimers sjukdom, är en förbättring eller en stabilisering av det kliniska tillståndet att betrakta som klinisk effekt. Om man lägger samman gruppen stabiliserade och förbättrade patienter åstadkommer kolinesterashämmarna en 65–80%-ig responderandel, vilket kan betraktas som anmärkningsvärt bra. Men då placebo-respondergruppen är kring 50%, blir den kliniska farmakologiska effekten mer svårvärderad och omdebatterad. I klinisk praxis kan dock sägas att om behandlingsinsatser inkluderande på farmakologiska och icke-farmakologiska åtgärder, är sannolikheten stor (>75%) att patienten mår och fungerar bättre än motsvarande åtgärder inte sätts. För oss som behandlat, utvärderat och även avbrutit



Figur 1.

Principiell figur av effekten på kognition (mätt som ADAS-Cog, max 70 poäng) efter sex månaders behandling med en acetylkolinesterashämmare: donepezil 10 mg ($p < 0.0001$ vs placebo), rivastigmine 6–12 mg ($p < 0.001$ vs placebo) samt galantamin 24 mg ($p < 0.001$ vs placebo) (samtliga analyser med "intention to treat"-analys som inkluderade samtliga patienter som hade ett mätvärde). Positiva värden indikerar förbättring och negativa försämring.

Från Marcusson, Blennow, Skoog, Wahlin; Demenssjukdomar (1).

behandlingar för att stort antal patienter råder ingen tvekan om att acetylkolinesterashämmarna har en betydande klinisk effekt på flertalet patienter under ett antal år av sjukdomstiden. I de fall de hjälper föga, avslutas den farmakologiska behandlingen och insatserna fokuseras mer på stöd och palliativa omsorgsinsatser.

Vilka är de långsiktiga effekterna?

Acetylkolinesterashämning leder till en förskjutning av funktionsförsämring som är mycket varierande. Det finns fallbeskrivningar på enstaka patienter som ”stannat” upp i mild-medelsvår demens med hjälp av kolinesterashämmare och där man vet att utsättning har försämrat patientens tillstånd. Men i läkemedelsprövningarna för de tre idag registrerade preparaten här bryter gruppen aktiv substans igenom utgångsvärdet någonstans mellan sex och tolv månader (11). Rent funktionellt kan man säga att sjukdomsförloppet därmed förskjutits (10). Huruvida själva sjukdomsprocessen också ändrats är däremot inte klarlagt.

Vilka skall behandlas?

Preparaten har visat sig ha effekt på Alzheimers sjukdom. Många anser att det är bättre att behandla så tidigt i sjukdomsförloppet som möjligt. Förmodligen är det så, även om det inte är helt klart visat i kliniska prövningar. Samtliga publicerade studier är på demenspopulationer med milda till medelsvåra symtom (minimentaltest 12–24 poäng). Däremot är det visat att acetylkolinesterashämmare har klinisk effekt även i medelsvårt till svårt sjukdomsstadium där behandling kan vara skillnaden mellan att klara enkla aktiviteter som påklädning och toalettbesök (12). Det pågår flera kliniska prövningar för att bedöma om acetylkolinesterashämmarna har effekt på mycket tidiga stadier av demenssjukdom, d.v.s. redan innan demenssymtomen till fullo hunnit utveckla sig.

När skall man avstå från behandling?

Målsättningen med behandlingen är förstås att patienten skall förbättra eller behålla sin funktionsnivå. Behandlingen bör fortsätta så länge patient eller närstående finner det motiverat att fortsätta och så länge förskrivande läkare i sin egen utvärdering finner att medicinen gör nytta. Så länge patient, närstående och läkare är överens om detta är det inga

problem. Förr eller senare i sjukdomsförloppet försämras patienten trots läkemedelsbehandlingen. Frågan uppstår då om patienten skulle varit ytterligare försämrad utan läkemedelsbehandling. Eftersom acetylkolinesterashämmarna har effekt även sent i sjukdomsförloppet finns ingen annan utväg än att göra utsättningsförsök i tre till fyra veckor då läkaren i sin utvärdering kommit fram till att patienten försämrats så att läkemedelseffekten kan ifrågasättas. Om man efter dessa tre till fyra veckor inte noterat någon ytterligare försämring, bör utsättningen bestå. Det finns exempel på patienter som försämrats kognitivt och där utsättningsförsök prövats, men resulterat i återinsättning p.g.a. ytterligare försämring av språklig förmåga och ytterligare försämring av ADL-funktioner.

Det är sällan lämpligt att direkt sätta ut acetylkolinesterashämmare i direkt anslutning till en ökad omsorgsnivå, t.ex. vid flytt till gruppböende. Om en påtaglig försämring ligger bakom den ökade omsorgen är det bättre att göra utsättningen antingen innan eller efter två till tre månader i den nya omsorgssituationen.

Hur skall behandlingen utvärderas?

I de allra flesta fall startas behandling med acetylkolinesterashämmare av en läkare med stor erfarenhet av demenssjukdomar och behandling av dessa. Som regel finns då rutiner för när och hur behandlingen skall utvärderas. Ett exempel på detta är förfarandet i Östergötland, där en sköterska efter cirka en månad efter behandlingsstart kontaktar patienten eller dennes närstående och efterhör hur behandlingen fortlöper samt registrerar eventuella biverkningar. Två-tre månader efter man uppnått önskad dos återkommer patienten till mottagningen och träffar sköterskan för en enkel behandlingsutvärdering med minimaltest (MMT) samt en enkel uppföljningsmall. I uppföljningsmallen penetreras kognitiva ADL och psykiska funktioner likväl som omsorgsinsatser genom enkla frågor till närstående. Frågorna tar fem till tio minuter och är ett enkelt sätt att strukturera gå igenom de områden som är viktiga att beakta. Eftersom svaren hänvisar till föregående besök kan de lätt jämföras över tiden. I Östergötland återkommer patienten till sin utredande läkare cirka tolv månader efter insatt behandling. Man gör då denna strukturerade utvärdering och återför sedan som regel patienten till distriktsläkaren som får utvärderingsresultaten som underlag för kommande utvärderingar.

Referenser

1. Marcusson J, Blennow K, Skoog I och Wallin A, Demenssjukdomar, Liber, IN Press 2002–2003.
2. Rogers SL, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results from a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;7:293–303.
3. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT et al. A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136–145.
4. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H et al. The effects of Donepezil in Alzheimer's disease – Results from a Multinational Trial. *Dementia* 1999;10:237–44.
5. Corey-Bloom J, Anand R and Veach J for the 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J. Ger. Psychopharmacol.* 1998;1:55–65.
6. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633–40.
7. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W and the galantamine USA-1 study group. Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261–8.
8. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269–76.
9. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E and the Galantamine international-1 study group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:321–7.
10. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481–8.
11. Winblad B, Engedahl K, Soironen H, Verhey F, Waldemar G et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489–95.
12. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P et al. A 24-week, randomized, double blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613–20.

Behandling av kognitiva symtom med kolinesterashämmare

Effektvärdering, behandlingstid och utsättning

MAGNUS SJÖGREN

Introduktion

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens. Sjukdomen medför en försämring av minne, språk, visuospatiella funktioner samt andra kognitiva (tankemässiga) funktioner. Idag finns funktionsförbättrande behandling i form av kolinesterashämmande läkemedel. Tre preparat finns registrerade (donepezil, rivastigmin och galantamin). I kliniska prövningar har behandling med dessa läkemedel visat sig kunna förbättra och/eller stabilisera minnet och andra kognitiva funktioner över tiden men effekten har i Cochraneanalys generellt bedömts som måttlig (1). Detta kan möjligen förklaras av att betydande individuella variationer förelig-

ger i behandlingseffekt. Idag saknas säkra markörer för positiv behandlingseffekt liksom rekommendationer för hur en effekt skall bedömas. Syftet med detta arbete har varit att ur den vetenskapliga litteraturen samt kliniska erfarenheter försöka dra slutsatser om hur effekten av kolinesterashämmande behandling vid Alzheimers sjukdom skall bedömas och utvärderas i det enskilda fallet.

Effektvärdering

Ursprungligen var tanken att behandling med kolinesterashämmare skulle leda till framför allt en minnesförbättring. Kliniska fynd och fallrapporter talar dock för att denna behandling också kan leda till en förbättring i andra kognitiva funktioner, vilket san-

nolikt som en sekundär effekt kan leda till en förbättrad ADL-förmåga och livskvalitet. I kliniska prövningar har man därför gått från att i tidiga studier använda enbart kognitionstestande instrument till att senare inkludera även andra instrument för att mäta förändringar i flera funktioner. En effektvärdering på en enskild patient torde därför omfatta åtminstone tre områden: Mätning och/eller bedömning av behandlingens effekt på a) minnet och andra kognitiva funktioner b) autonomi och ADL-funktioner och c) förändring i livskvalitet.

Vilka mätinstrument bör användas vid utvärdering av effekt av kolinesterashämmande behandling? För testning av förändring i minnesfunktioner och andra kognitioner görs säkrast upprepade neuropsykologiska testningar där effekten i en eller flera kognitiva domäner kan utvärderas. I klinisk praxis är detta förfarande oftast ej görligt av tidsmässiga och resursmässiga skäl. För mer pragmatisk mätning av kognitionsnivå vid Alzheimers sjukdom har ett flertal instrument tagits fram. Även om många är validerade och reliabilitetsprövade saknas för de flesta av dem riktlinjer för hur patienter med AD förändras över tiden. I nästkommande stycke har några instrument valts ut dels på basen av att riktlinjer för longitudinell förändring vid AD tagits fram för dessa instrument och dels för att de använts i kliniska prövningar på patienter med AD. *Dessa instrument skall ses som basinstrument som rekommenderas vid utvärdering av behandlingseffekt, men andra instrument och intervjuformulär kan läggas till utvärderingen för att ge en mer fyllig bild.*

För psykometrisk testning av förändring i minne och andra kognitioner har i kliniska prövningar med kolinesterashämmare oftast Alzheimer Disease Assessment Scale for cognitive variables (ADAS-cog) (2) och minimental test (MMT) (3) använts. Andra instrument har också använts t.ex. Clinicians Interview Based Impression of Change-Plus (CIBIC+) (4) och Clinical Dementia Rating scale (CDR) (5). De två senare testerna återspeglar mer en global funktionsnivå medan framför allt ADAS-cog och i viss mån även MMT kan ge mer detaljerad information om enskilda kognitiva funktioner. Samtliga dessa instrument kan anses lämpade för utvärdering av behandlingseffekt gjord på en specialiserad demensenhet. För en icke-specialist/allmänläkarspecialist torde de, med undantag för MMT, vara alltför tidskrävande. Eftersom MMT är ett vida spritt instrument och kunskapen finns hos de flesta läkare om användande och tolkning, samt att kännedom finns om förväntad årlig försämring i

MMT score i en Alzheimerpopulation (se nedan), är MMT idag ett lämpligt instrument för allmänläkaren att använda för att utvärdera effekten av insatt behandling. Medvetenhet om att faktorer som dagsform, vakenhetsgrad, samtidigt förekommande sjukdomar samt miljö och psykologiska faktorer kan influera resultatet vid en MMT-testning är av betydelse för utvärderingen. Att enbart utföra en testning med MMT ger en alltför begränsad information om den kognitiva funktionsnivån och testningen med MMT bör kompletteras med dels ett mer allmänt neuropsykiatrisk status, d.v.s. enklare testning av olika kognitiva domäners funktionsnivå där psykiatriska funktioner också vägs in, eventuellt kompletterad med andra tester såsom klocktest. Vidare ger en intervju med patienten och anhöriga värdefull information om effekten av insatt behandling på de kognitiva funktionerna. Denna intervju kan med fördel göras med hjälp utav uppföljningsformulär (se exempel i Östergötlands vårdprogram för demenssjukdomar (www.lio.se)). I många fall, särskilt då testning av kognitiva funktioner inte är möjlig att genomföra på ett reliabelt sätt, ger anhörigintervjun och samtalet med patienten den enda eller mer adekvat information om vad behandling lett till för patienten.

Det bör nämnas att instrumenten som använts i kliniska prövningar kanske inte fullt ut återspeglat förändringar i samtliga relevanta kognitiva domäner där insatt behandling kunnat ha effekt. Undersökningar har till exempel visat att kolinesterashämmarna har effekt på uppmärksamhet och exekutiva funktioner (6). Om denna effekt är uttalad kan det leda till att andra kognitioner indirekt förbättras vilket påverkar både testresultatet för dessa kognitioner och den globala bedömningen. Sekundärt skulle denna effekt också kunna leda till funktionsförbättringar t.ex. en förbättrad autonomi och ADL-förmåga liksom en ökad livskvalitet. Därför är det viktigt att vid effektutvärderingen inte bara ta hänsyn till resultatet på MMT utan väga in andra variabler.

För bedömning av den insatta kolinesterashämmande behandlingens effekt på autonomin och ADL-funktionerna har i kliniska prövningar särskilda instrument (t.ex. Disability Assessment for Dementia, DAD, och i ADL) tagits fram (7). Dessa instrument skulle kunna användas i vissa fall för att utvärdera effekten av insatt behandling men kräver särskild utbildning. På en specialistenhet kan detta låta sig göras och på allmänläkarstationer kan utvecklandet av ”demensteam” ge förutsättningar

för en dylik testning. En intervju med patienten och anhöriga kan i det enskilda fallet också ge värdefull information även om denna inte är kvantifierbar. Resultaten från kliniska prövningar har i vissa fall (8), dock inte alla (9), pekat på gynnsamma effekter på ADL-funktioner, och återigen torde en betydande interindividuell variation förekomma.

Vad gäller effekten av kolinesterashämmande behandling på livskvalitet kompliceras bedömningen av att standardiserade tester/instrument saknas. Bedömningen av förändring i livskvalitet kan generellt sägas vara i sin linda och rekommendationer för användning av något särskilt mätinstrument kan för närvarande inte ges. I kliniska prövningar har intervjuinstrument använts och resultaten varit motstridiga. Även när det gäller livskvalitet torde betydande interindividuell skillnader kunna förekomma. En intervju med patienten och anhöriga ger sannolikt adekvat information för att utvärdera effekten på livskvalitet i det enskilda fallet.

Idealiskt skulle en möjlighet att väga in förändring i en eller flera biologiska variabler finnas med vid utvärdering av behandlingseffekten. Ett sådant mått skulle t.ex. kunna vara koncentrationsnivån i blod av ett protein där förändringen över tid återspeglade en positiv eller negativ (bristande) behandlingseffekt. Idag finns ingen sådan blodkemisk markör. I vetenskapliga sammanhang har regionala förändringar i det cerebrala blodflödet mätt med CBF-SPECT eller PET (10), och koncentrationsförändring (normalisering) av neurokemiska proteiner i cerebrospinalvätskan (CSF) (11) föreslagits vara sådana markörer. Det är dock prematurt att utfärda rekommendationer för användandet av någon särskild markör i kliniken.

Behandlingstidens längd

Tiden en viktig faktor för utvärdering av behandlingseffekt. Idag saknas rekommendationer för hur länge man skall behandla en patient med kolinesterashämmande läkemedel. Effekt har setts på framför allt på de med mild till måttlig demens. Vissa fynd talar för att även de med grav demens kan ha nytta av denna behandling. Indirekt implicerar detta att behandlingen bör ges under flera års tid. Kolinesterashämmarna har också kallats bromsmediciner eftersom de tycks medföra att den kognitiva kapaciteten bibehålls under så lång tid som upptill ett år efter det att behandlingen initierats. Övertygande vetenskapliga belägg saknas dock för att behandlingen direkt skulle påverka progressionshas-

tigheten varför termen ”bromsmedicin” för närvarande måste hanteras med viss varsamhet. Enstaka studier talar för att tiden till institutionaliserande skjuts upp med något till några år (12,13) och det finns också undersökningar som antyder en effekt på patofysiologiska mekanismer (14).

Under de första två till tre månaderna av ett behandlingsförsök, kanske längre, kan man räkna med förväntanseffekter (placeboeffekter) och det är sannolikt först efter sex månader som man med hjälp av känsliga psykometriska/kognitiva instrument på ett tillförlitligt sätt kan utvärdera effekten. I realiteten torde en mer säker bedömning först kunna göras efter tolv månaders behandling då ett minimum av influens från placeboeffekter, miljöfaktorer, psykologiska faktorer och samsjuklighet kan förväntas. Reliabelt jämförelsemått är förväntad genomsnittlig försämring i kognitionsnivån för en AD-population. Publicerade data implicerar en försämring i ADAS-cog scoren med cirka 2–3 poäng per sex månader och 5–6 poäng per tolv månaders behandling med placebo (15). Motsvarande försämring i en obehandlad AD population är cirka 8–11 poäng på tolv månader (16). Vad gäller MMT är försämring på sex månader cirka 1–2 poäng och på tolv månader 3–4 poäng för en obehandlad AD-population (17). Följaktligen är en positiv behandlingseffekt den som överstiger dessa nivåer under respektive tidsperiod.

Intervjubaserade globala mätinstrument som CDR och CIBIC+ kan sannolikt också användas för att jämföra resultatet från skattning vid insättande av behandling och efter sex och tolv månaders behandling. Hos obehandlade patienter ökar CDR-scoren med cirka 1–1,5 poäng per sex månader och 2–2,5 poäng på tolv månader vilket kan användas som jämförelsemått på förväntad försämring (18).

När det gäller användandet av ADL-instrument och livskvalitetsbedömning saknas tillförlitliga jämförelsemått. Intervjun med patienten och anhöriga bör därför vara utgångsgivande. En sammanvägning av resultatet på MMT, den globala bedömningen av kognitionsnivån och ADL-funktion samt rapporter om förändring i livskvalitet och ADL-funktion ger sannolikt den kliniskt mest tillförlitliga informationen för att kunna utvärdera behandlingseffekten.

Utsättning?

Eftersom AD är en progredierande neurodegenerativ sjukdom och bot idag saknas samt att den kolin-

nesterashämmande behandlingen i en del fall inte har effekt, kommer man som behandlande läkare att ställas inför frågan om behandlingen skall avslutas eller ej. Sannolikt avtar effekten av kolinesterashämmande behandling med tiden. En utsättning kan därför vid någon tidpunkt sägas vara försvarbar. Samtidigt finns det en risk att utsättningen, om behandlingen fortfarande är effektiv, leder till en försämring av patientens kognitioner med ökad vårdtyngd som resultat. Effekten av utsättning av kolinesterashämmande behandling är idag bristfälligt studerad. Hittills har inga utsättningsstudier publicerats men fallrapporter förekommer liksom kliniska erfarenheter vilka antyder att man i en del fall kan se en tydlig försämring redan en kort tid (dagar-veckor) efter utsättandet. Upprepade mätningar (t.ex. testning med MMT alternativt översiktlig bedömning) underlättar bedömningen. I de fall då man misstänker att behandlingen är verkningslös görs förslagsvis en MMT strax före utsättning och en månader efter utsättning. Men andra faktorer bör också vägas in såsom rapporter om försämring i ADL-funktion och livskvalitet samt utvecklandet av beteendesymtom (oro, ängslighet, psykotiska symtom).

I det läge då man misstänker en negativ inverkan av en utsättning bör man också ta ställning till ett återinsättande. Även här kan flera mätvärden vid olika tidpunkter vara av värde vid evalueringen. Rebound-effekter finns beskrivna d.v.s. att patienten försämras redan några timmar efter utsättningen. I dessa fall kan ett tidigt återinsättande vara av stort värde. Vid återinsättande är rapporter från anhöriga och vårdgivare viktiga. Funktionsnivå, livskvalitet, och associerade symtom bör vägas in.

En annan aspekt är byte från en typ av kolinesterashämmare till en annan så kallad "switch". När behandling med en typ av kolinesterashämmare bedöms som ineffektiv kan i vissa fall ett byte vara gynnsamt för patienten. Preliminära resultat från kliniska prövningar talar för att patienter svarar olika på dessa preparat (19).

Sammanfattning och allmänna rekommendationer rörande utvärdering av kolinesterashämmande behandling:

Effektvärdering vid kolinesterashämmande behandling vid AD bör göras dels med hjälp av kognitiva mätinstrument såsom MMT samt via intervju

med patienten och anhöriga. Eftersom placeboeffekter förekommer görs en bedömning säkrast först efter tolv månaders behandling. Man kan förvänta sig en försämring på tolv månader i en obehandlad population AD-patienter med cirka 3–4 poäng på MMT. En positiv behandlingseffekt är därför den som överstiger detta resultat på motsvarande tid. MMT bör dock inte användas som enda mått på behandlingseffekt utan en global bedömning bör också göras samt en värdering utav effekten på ADL-funktioner och livskvalitet. Detta görs enklast via statusundersökningar (t.ex. neuropsykiatrisk status) samt via samtal med patienten och anhöriga.

- MMT och andra kognitiva tester görs före insättande av kolinesterashämmande behandling.
- Bedömning av ADL-funktioner och generell livskvalitet görs också innan insättning av behandling.
- Efter tolv månader görs ny MMT, övriga tester samt en bedömning av ADL och livskvalitet.
- Om MMT vid tolv månader ligger 3–4 poäng under utgångsvärdet tas ställning till utsättande.
- Vid utsättning är helhetsbilden av stor betydelse. Väg in patientens och anhörigas beskrivning av kognitioner, ADL-funktioner och livskvalitet vid ställningstagandet till utsättning.
- Vid utsättning av kolinesterashämmande behandling, följ den kliniska utvecklingen hos patienten och vid snabb försämring, tag ställning till återinsättande.

Referenser

1. Bryant J, Clegg A, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5(1):1–137.
2. Mohs RC, Cohen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24(4):627–8.
3. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
4. Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS. The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44(12):2315–21.
5. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull* 1988;24(4):637–9.
6. Alhainen K, Helkala EL, Riekkinen P. Psychometric discrimination of tetrahydroaminoacridine respon-

- ders in Alzheimer patients. *Dementia* 1993;4(1): 54–8.
7. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(11):1129–34.
 8. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54(12):2269–76.
 9. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Bmj* 1999;318(7184): 633–8.
 10. Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D et al. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4(3):223v30.
 11. Davidsson P, Blennow K, Andreasen N, Eriksson B, Minthon L, Hesse C. Differential increase in cerebrospinal fluid-acetylcholinesterase after treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001;300(3): 157–60.
 12. Knopman D, Schneider L, Davis K, Talwalker S, Smith F, Hoover T et al. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality, Tacrine Study Group. *Neurology* 1996; 47(1):166–77.
 13. Baladi JF, Bailey PA, Black S, Bouchard RW, Farcnik KD, Gauthier S et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease: Canadian interpretation of intermediate outcome measures and cost implications. *Clin Ther* 2000;22(12):1549–61.
 14. Svensson AL, Nordberg A. Tacrine and donepezil attenuate the neurotoxic effect of A beta(25-35) in rat PC12 cells. *Neuroreport* 1998;9(7):1519–22.
 15. Aerssens J, Raeymaekers P, Lilienfeld S, Geerts H, Konings E, Parys W. APOE genotype: no influence on galantamine treatment efficacy nor on rate of decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12(2):69–77.
 16. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994;151(3):390–6.
 17. Corey-Bloom J, Galasko D, Hofstetter CR, Jackson JE, Thal LJ. Clinical features distinguishing large cohorts with possible AD, probable AD, and mixed dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(1):31–7.
 18. Berg L, Miller JP, Baty J, Rubin EH, Morris JC, Figiel G. Mild senile dementia of the Alzheimer type. 4. Evaluation of intervention. *Ann Neurol* 1992;31(3): 242–9.
 19. Ferris SH. Switching previous therapies for Alzheimer's disease to galantamine. *Clin Ther* 2001;23 Suppl A:A3–7.

Kolinesterashämmare, farmakokinetik, interaktioner och biverkningar

JOHAN FASTBOM

Kolinesterashämmarnas farmakokinetik

Donepezil, rivastigmin och galantamin absorberas samtliga väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten är hög för donepezil (100%) och galantamin (88%) men låg för rivastigmin (35%) på grund av en omfattande förstapassagemetabolism (1–4). Intag av föda påverkar inte biotillgängligheten för donepezil (1) och galantamin (2) men kan öka den för rivastigmin (3).

Såväl donepezil som galantamin (i dosintervallet

4–16 mg två gånger dagligen) uppvisar en linjär farmakokinetik (1,2,5), det vill säga den mängd som når blodcirkulationen i oförändrad form (AUC) ökar linjärt med given dos. Kinetiken är dock inte linjär för rivastigmin – vid en ökning av dosen ökar dess koncentration proportionellt mer – vilket beror på att förstapassagemetabolismen är mättnadsbar (3).

Donepezil och galantamin metaboliseras i cytochrom P450 systemet, av isoenzym CYP2D6 och CYP3A4. Större delen av administrerat donepezil metaboliseras till fyra huvudmetaboliter varav två är aktiva. Knappt 20% utsöndras oförändrat via njurarna. Halveringstiden för donepezil i plasma är

lång, cirka 70 timmar (1,4,5). Galantamin metaboliseras till cirka 75%. Ingen av metaboliterna uppvisar någon farmakologisk aktivitet av klinisk betydelse. 20–25% utsöndras oförändrat via njurarna. Dess halveringstid i plasma är cirka sju till åtta timmar (2).

Rivastigmin skiljer sig från donepezil och galantamin vad gäller metabolismen (3,4). Det omvandlas till största delen genom hydrolys av kolinesteraser, och endast en obetydlig andel omvandlas i cytochrom P450. Denna form av metabolism är mycket snabb, varför halveringstiden i plasma för rivastigmin är endast cirka en timme. Den är emellertid längre för effekten, eftersom substansen binder sig mer långvarigt till målenzymet acetylkolinesteras i hjärnan. Rivastigmin metaboliseras så gott som fullständigt och huvudmetaboliten har låg aktivitet.

Genetisk polymorfism med avseende på CYP2D6 har visats påverka metabolismen av galantamin. Clearance befanns vara något lägre hos långsamma än hos snabba metaboliserare, men det bedöms inte vara av någon större klinisk betydelse. De tre kolinesterashämmarnas farmakokinetiska egenskaper sammanfattas i Tabell I.

Farmakokinetiken hos äldre

Åldrandet leder till förändringar i farmakokinetiken för många läkemedel. En av de viktigaste förändringarna är den sjunkande njurfunktionen. Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) sjunker med ungefär 1 mL/min per år, redan från 30–40 års ålder (6,7). Vid åttio års ålder kan således njurarnas filtrationsförmåga ha sjunkit till nära hälften, även hos en ”frisk” människa, något som leder till minskad renal clearance och därmed risk för ackumulering av läkemedel eller dess metaboliter. För läkemedel som utsöndras helt eller delvis i oförändrad form, eller omvandlas till aktiva metaboliter, medför detta en risk för förstärkt effekt och biverkningar.

Även levermetabolismen kan påverkas, på grund av reducerat leverblodflöde och minskad kapacitet i vissa isoenzymer i cytochrom P450. För fettlösliga läkemedel, som metaboliseras i levern, kan detta påverka farmakokinetiken på två olika sätt. Dels kan det leda till en högre biotillgänglighet för de läkemedel som genomgår en betydande förstapassage-metabolism, dels kan det medföra förlångsammad eliminering med risk för ackumulering (6,8–10). I bägge fallen kan resultatet bli förstärkt effekt och

biverkningar. Åldrandets effekter på leverfunktionen är dock föremål för stora interindividuella variationer.

Stigande ålder leder också till att mängden kroppsvatten minskar vilket resulterar i att andelen kroppsfett ökar. För fettlösliga läkemedel kan detta medföra att distributionsvolymen ökar vilket i sin tur leder till förlängd halveringstid (6,8).

För donepezil har man i en studie observerat en förlängd halveringstiden hos äldre, sannolikt på grund av en ökad distributionsvolym (11). I övrigt har dess farmakokinetik inte specifikt studerats hos äldre. Clearance för donepezil påverkas inte av milt till måttligt nedsatt leverfunktion eller av nedsatt njurfunktion, dosjustering behöver därför inte göras i dessa fall.

Biotillgängligheten för rivastigmin har visats vara högre hos äldre. I en studie har man också sett en förlängd halveringstid (3). Såväl C_{max} som AUC har visats vara högre hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller måttligt nedsatt njurfunktion. Man rekommenderar därför noggrann dositering i sådana fall. I samma studie observerades dock, förvånande nog inga förändringar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (3).

För galantamin har man observerat 30–40% högre toppkoncentrationer i plasma (C_{max}) hos patienter med Alzheimers sjukdom jämfört med friska unga individer. Clearance för galantamin tycks emellertid inte påverkas signifikant av åldern. Clearance påverkas inte heller signifikant av mild nedsättning av lever- eller njurfunktionen. En blygsam ökning av AUC och halveringstid för donepezil noterades vid medelsvår nedsättning av leverfunktionen. Grav njurfunktionsnedsättning leder till minskad eliminering (2). På grundval av dessa data rekommenderar man att lägre doser och långsammare dositering tillämpas vid medelsvår leverfunktionsnedsättning. Vid grav nedsättning av lever- eller njurfunktionen, eller vid samtidig signifikant nedsättning av lever- och njurfunktionen, är galantamin kontraindicerat eftersom det saknas dokumentation vad avser farmakokinetiken vid dessa tillstånd.

Tabell I. Farmakokinetiska karakteristika för de olika kolinesterashämmarna

	donepezil	rivastigmin	galantamin
Absorption	God	God	God
Förstapassage metabolism	Ringa	Omfattande	Ringa
Biotillgänglighet	Hög (nära 100%)	Låg (35%)	Hög (88%)
Effekt av föda på biotillgänglighet	Påverkar ej	Ökar	Påverkar ej
Farmakokinetik	Linjär	Ej linjär	Linjär
$t_{1/2}$	70 h	1 h	7–8 h
Metabolism	CYP2D6, CYP3A4	Hydrolys främst	CYP2D6, CYP3A4
Aktiv metabolit	Ja, två kända	Ja, men låg aktivitet	Ja, men anses ej vara av klinisk betydelse
Effekt av stigande ålder	Förlängd $t_{1/2}$ har rapporterats	Högre biotillgänglighet. Förlängd $t_{1/2}$ har rapporterats	Påverkar ej clearance
Effekt av nedsatt leverfunktion	Ingen påverkan på clearance vid mild till måttlig nedsättning	Högre C_{max} och AUC	Ingen påverkan vid mild nedsättning. Blygsam ökning av AUC och $t_{1/2}$ vid medelsvår nedsättning
Effekt av nedsatt njurfunktion	Påverkar ej clearance	Högre C_{max} och AUC observerat vid måttlig nedsättning	Ingen påverkan vid mild nedsättning. Minskad eliminering vid grav nedsättning

Interaktioner mellan kolinesterashämmare och andra läkemedel

Farmakokinetiska interaktioner

För donepezil och galantamin finns belägg för läkemedelsinteraktioner på metabolismnivå. Båda substanserna metaboliseras av såväl CYP2D6 som CYP3A4 och kan därför interagera med läkemedel som omvandlas av samma isoenzym. Studier ger belägg för att läkemedel som hämmar CYP2D6 eller CYP3A4 kan hämma metabolismen av donepezil och galantamin, vilket kan leda till ökad biotillgänglighet och eller ökad koncentration på grund

av förlängsammad eliminering. Det finns däremot inga belägg för att donepezil och galantamin hämmar metabolismen av andra läkemedel, in vitro-studier har för båda substanserna visat en ringa förmåga att hämma de aktuella isoenzymerna (1,2).

Ketokonazol (CYP3A4) och kinidin (CYP2D6) har visats hämma metabolismen av donepezil in vitro (1). I en studie på friska försökspersoner ökade ketokonazol koncentrationen av donepezil. Biotillgängligheten för galantamin visades öka vid samtidig behandling med paroxetin (CYP2D6), ketokonazol och erytromycin (CYP3A4). Ketokonazol (CYP3A4) förlängde också galantamins halveringstid. Även om det inte finns dokumentation för det,

bör man räkna med att alla potenta hämmare av dessa isoenzymer kan interagera med donepezil och galantamin, med ökad risk för kolinerga biverkningar. Det är också tänkbart att läkemedel med stark enzyminducerande effekt, till exempel rifampicin, karbamazepin och fenytoin, kan minska nivåerna av donepezil och galantamin.

För rivastigmin finns inga farmakokinetiska interaktioner beskrivna, vilket kan förklaras av att det till största delen omvandlas via kolinesterasmedierad hydrolys (se ovan) (4). I en studie av patienter som använde rivastigmin samtidigt med andra läkemedel, från 22 olika terapeutiska grupper, fann man inga tecken på ökad förekomst av biverkningar (12).

Farmakodynamiska interaktioner

Kolinesterashämmare kan verka synergistiskt med andra läkemedel med kolinerg effekt, bland annat succinylcholin. Enligt samma resonemang kan samtidig behandling med kolinesterashämmare och läkemedel med antikolinerg effekt – exempelvis högdosneuroleptika, tricykliska antidepressiva och medel mot inkontinens – leda till attenuerad effekt. Eftersom kolinesterashämmare genom sin kolinerga

effekt kan hämma retledningssystemet i hjärtat, kan de också tänkas kunna verka synergistiskt med betablockerare.

Farmakokinetiska och farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner för de olika kolinesterashämmarna summeras i Tabell II.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av kolinesterashämmarna kan hänföras till perifera kolinerga effekter, med en rapporterad förekomst om 7–30% (2,4,13–16). De mest frekventa härrör från magtarmkanalen och yttrar sig som illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och dyspepsi. Anorexi och viktminskning förekommer också. Man har för rivastigmin och galantamin observerat att kvinnor oftare drabbas av dessa biverkningar.

Andra vanliga biverkningar är yrsel, huvudvärk, tremor, muskelkramper, trötthet och insomnia. Psykiska biverkningar såsom hallucinationer och agitation har rapporterats. Kolinerga biverkningar på hjärtat i form av bradykardi och synkope förekommer men klassificeras som sällsynta. Sinoatrialt och atrioventrikulärt block har beskrivits för done-

Tabell II. Läkemedelsinteraktioner för de olika kolinesterashämmarna

	donepezil	rivastigmin	galantamin
Farmakokinetiska	Ketokonazol och kinidin har visats hämma metabolismen av donepezil. Även andra starka hämmare av CYP2D6, CYP3A4 hämmar sannolikt metabolismen. Enzyminducerande substanser kan tänkas öka den.	Inga kända	Paroxetin erytromycin och ketokonazol har visats hämma metabolismen av galantamin. Även andra starka hämmare av CYP2D6, CYP3A4 hämmar sannolikt metabolismen. Enzyminducerande substanser kan tänkas öka den.
Farmakodynamiska	Risk för synergi respektive minskad effekt med kolinerga agonister och antagonister. Risk för synergistisk effekt med betablockerare på hjärtats retledningssystem.	Risk för synergi respektive minskad effekt med kolinerga agonister och antagonister. Risk för synergistisk effekt med betablockerare på hjärtats retledningssystem.	Risk för synergi respektive minskad effekt med kolinerga agonister och antagonister. Risk för synergistisk effekt med betablockerare på hjärtats retledningssystem.

pezil. Vidare har några fall av mag- och duodenalsår (donepezil) samt gastrointestinal blödning (donepezil, rivastigmin) dokumenterats. För donepezil har enstaka fall av leverpåverkan inklusive hepatit rapporterats.

Man bör emellertid vara försiktig med att på grundval av biverkningsdata för de olika kolinesterashämmarna dra slutsatser om skillnader mellan dem, så länge jämförande studier saknas.

Sammanfattning

Det finns väsentliga farmakokinetiska skillnader mellan de tre olika kolinesterashämmare som idag är registrerade i Sverige. Framför allt skiljer sig rivastigmin från de övriga två – donepezil och galantamin. En skillnad är att rivastigmin genomgår en betydande förstapassagemetabolism. Förutom en låg biotillgänglighet som påverkas av födointag, medför detta att preparatet uppvisar en icke-linjär farmakokinetik, och att det med stigande ålder kan få en ökad biotillgänglighet. En annan viktig skillnad är att rivastigmin till största delen metaboliseras av acetylkolinesteras, medan de övriga två preparaten omvandlas i leverns cytokrom P450. Det innebär att rivastigmin, till skillnad från donepezil och galantamin, inte har förutsättningar att interagera med läkemedel på metabolismnivå.

Biverkningarna av kolinesterashämmarna beror till största delen på deras kolinerga egenskaper. De kolinerga effekterna yttrar sig främst som besvär från magtarmkanalen, men kan också påverka hjärtat, med i första hand risk för bradykardi. Bland andra biverkningar ses – förutom allmänna besvär såsom exempelvis trötthet och insomni – psykiska symtom, bland annat agitation och förvirring.

Referenser

1. Crismon ML. Pharmacokinetics and drug interactions of cholinesterase inhibitors administered in Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy* 1998;18(2 PT 2):47S–54S.
2. Tariot P. Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(12):2027–49.
3. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998;20(4):634–47.
4. Nordberg A, Svensson AL. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf* 1999;19(6):465–80.
5. Rogers SL, Cooper NM, Sukovaty R, Pederson JE, Lee JN et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following multiple oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(SUPPL. 1):7–12.
6. Tsujimoto G, Hashimoto K, Hoffman BB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of drug therapy in old age. Part 1. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27(1):13–26.
7. Fastbom J, Wills P, Cornelius C, Viitanen M, Winblad B. Levels of serum creatinine and estimated creatinine clearance over the age of 75: a study of an elderly Swedish population. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;23:179–88.
8. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(1):49–64.
9. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998;13(5):357–79.
10. Pollock BG, Mulsant BH. Antipsychotics in older patients. A safety perspective. *Drugs Aging* 1995;6(4):312–23.
11. Ohnishi A, Mihara M, Kamakura H, Tomono Y, Hasegawa J et al. Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 1993;33(11):1086–91.
12. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000;15:242–7.
13. Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2001;18(11):853–62.
14. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Leni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(3):195–203.
15. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57(3):489–95.
16. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Br Med J* 1999;318(7184):633–8.

Behandling av psykiska problem hos patienter med demenssjukdom

STURE ERIKSSON

Introduktion

Praktiskt taget alla läkare kommer i kontakt med patienter som drabbats av demenssjukdom. Med demenssjukdom menas en förvärvad, långvarig och omfattande försämring av psykiska och neurologiska funktioner. De flesta demenssjukdomar är progressiva och leder till svåra kognitiva och sociala handikapp och en för tidig död. Olika demenssjukdomar ger delvis olika sjukdomsbilder, men det finns en rad symtom och problem som är gemensamma för flertalet demenssjukdomar. Sjukdomsbilden består dels av symtom och beteenden som har ett direkt samband med hjärnskadans lokalisering – s.k. primära symtom eller bortfallssymtom – dels av s.k. sekundära symtom som kan sammanhålla med själva sjukdomsprocessen, patientens försök att kompensera sina svårigheter, läkemedelsbiverkan eller ogynnsam psykosocial situation. De primära symtomen avspeglar störningar i olika hjärnregioner: nedsättning eller bortfall av initiativförmåga och personlighetsförändringar (frontalt hjärnskadesymtom), av praktiskt förmåga och förmåga att tolka sinnesintryck (parietalt hjärnskadesyndrom) och av mental hastighet och motorik (subkortikalt hjärnskadesyndrom). Till de primära symtomen räknas också nedsättning eller bortfall av minnesförmågan och förmågan att tänka abstrakt. De sekundära symtomen vid demens uttrycker patientens upplevelse av och reaktioner på sin hjärnsjukdom. Dessa symtom har samband med funktionen i bättre bevarade hjärnområden och färgas dessutom av vilket hjärnskadesyndrom som föreligger. Ibland kan de sekundära symtomen vara svåra att skilja från vissa enskilda hjärnskadesymtom. Symtombilden vid demens färgas dessutom av den sjukas personlighet och tidigare erfarenheter.

Det finns orsaker till demens som är behandlingsbara men Alzheimers sjukdom och andra primärdegenerativa demenser har inte hittills varit möjliga att förebygga eller behandla. De primära symtomen vid demens är svårtillgängliga för behandling, medan däremot sekundära symtom som depression, ångest och konfusion kan vara tillgängliga för farmakologisk eller annan behandling.

Epidemiologi

Förekomsten av demenssjukdomar ökar kraftigt med tilltagande ålder; mellan 60 och 65 års ålder är prevalensen 0,7% och mellan 65 och 70 år 1,4%. Därefter fördubblas den vart femte år och vid 85 års ålder är mer än 20% drabbade. Omkring 40% av våra äldsta medborgare i åldern 95–100 år lider av demens. Den individuella sjukdomsrisk (kumulerad livsincidens) är 20–30%. Cirka två tredjedelar av alla dementa är i behov av kontinuerlig tillsyn eller mera krävande vårdinsatser.

Diagnostik

Föreligger hållpunkter för stadigvarande försämring av känslomässiga, viljemässiga och kognitiva funktioner bör demenstillstånd misstänkas. Ett viktigt differentialdiagnostiskt tillstånd till demens är depression som inte sällan hos äldre ger kognitiv påverkan inklusive minnesstörningar. Konfusion är också ett viktigt differentialdiagnostiskt tillstånd. I flertalet fall är emellertid konfusionstillstånd kortvariga och karakteriseras av fluktuationer. Psykiska biverkningar av läkemedel kan också förväxlas med demens. Stadigvarande försämring av enskilda psykiska funktioner rubriceras inte som demens, men kan vara ett förstadium och bör därför utredas.

Om demens enligt diagnossystemet ICD-10 (Faktaruta 1) kan konstateras skall läkaren ta ställning till vilken demenssjukdom som föreligger, d.v.s. genomföra en demensutredning. Motiven för detta sammanfattas i Faktaruta 2. Utredningen kan vara av olika omfattning, vilket framgår av de tre utrednings- eller ambitionsnivåerna som i förenklad form beskrivs nedan:

Utredningsnivå 1 innebär undersökning av huruvida demenssyndromet är sekundärt, d.v.s. sammanhänger med specifik sjukdom såsom hjärntumör, subduralhematom, normaltryckshydrocefalus, infektion, hypotyreos eller vitamin B₁₂-brist (vaskulär genes till demens behandlas på utredningsnivå 2). Noggrann sjukhistoria, neurologiskt och psykiskt status, rutinblodprover och datortomografi är i de flesta fall tillräckliga metoder för att påvisa eller utesluta sekundär demenssjukdom. Datortomografi behöver inte alltid utföras. Detta gäller bl.a. när den

kliniska bilden gör det osannolikt att demenssyndromet beror på en avgränsad hjärnsjukdom eller då diagnostik av en sådan inte bedöms ändra den fortsatta handläggningen.

Spinalvätskeundersökning, som inte omnämns i basutredningen på utredningsnivå 1, är i vissa fall nödvändig för att kunna ta ställning till om sjukdomsprocessen är inflammatorisk eller infektiöst betingad.

Utredningsnivå 2 innebär undersökning av huruvida demenssyndromet huvudsakligen beror på en primärdegenerativ eller vaskulär sjukdomsprocess. Förutom utredning under utredningsnivå 1 genomförs somatiskt kärldata inklusive EKG och hjärtlungröntgen, utökat neurologiskt och psykiskt status, med inriktning på kortikala och subkortikala bortfallssyndrom, samt datortomografi eller magnetkameraundersökning av hjärnan med inriktning på atrofifördelning och olika typer av vaskulära lesioner. Kan vaskulär genes till demenssyndromet konstateras har detta konsekvenser för behandlingen (acetylsalicylsyreprofylax, sanering av vaskulära riskfaktorer). Det finns en överlappningszon mellan primärdegenerativa och vaskulära demenssjukdomar (demens av blandtyp).

Utredningsnivå 3 innebär undersökning av vilken primärdegenerativ eller vaskulär sjukdomstyp som föreligger. Alzheimers sjukdom, frontallobsdemens och Parkinsons sjukdom med demens är exempel på primärdegenerativa demenssjukdomar. Multiinfarktdemens och subkortikal vaskulär demens är exempel på vaskulära demenssjukdomar. Dessa kan oftast identifieras med de metoder som anges på utredningsnivå 2. Blodflödesmätning med inriktning på hjärnregional flödesreduktion (rCBF (regional cerebral blood flow), SPECT (single photon emission computerized tomography)), EEG, spinalvätskeundersökning (bl.a. bestämning av blodhjärnbarriärfunktionen) och neuropsykologisk

undersökning kan ytterligare bidra till den diagnostiska precisionen.

Utredning på nivå 1 bör i princip genomföras av primärvårdsläkare och på nivå 2 och 3 av specialister i geriatrik, äldrepsykiatri, psykiatri och neurologi. Eftersom demenssjukdomar är vanliga, samtidigt som sjukvårdens organisation ännu inte är anpassad efter behovet av demensutredning på specialistnivå, kan den principiella rekommendationen i praktiken inte efterföljas. Följande förhållanden bör emellertid redan idag föranleda remiss till specialist: 1) om patient är yngre än 75 år, 2) vid hastig demensutveckling, 3) demens med neurologiska symtom såsom gångrubbningar, extrapyramidala symtom eller pareser och 4) demens med svåra psykiska symtom så som depression, ångest, vanföreställningar och fysisk aggressivitet.

Olika psykiska symtom

Många olika psykiska symtom kan uppträda vid demenssjukdom. De kan vara pågående och påverka patientens kontak med omgivningen. En viktig förutsättning för behandling är en fungerande omvårdnad och god medicinsk-farmakologisk kompetens. Många psykiska problem vid demenssjukdom är också påverkbara och möjliga att förebygga genom en god vårdmiljö. Den farmakologiska behandlingen av dementa individer torde inte alltid vara optimal. Istället för att underlätta för den demenssjuke förvärras ibland de psykiska symtomen. En väsentlig åtgärd blir ibland att sätta ut läkemedel som kan tänkas orsaka de ogynnsamma symtomen. Om de psykiska symtomen beror på sjukdomen kan farmakologisk behandling övervägas. Följande symtom eller symtomkomplex är mycket viktiga att uppmärksamma: depression, ångest, psykos (vanföreställningar, hallucinationer), konfusion, sömnstörningar, oro, aggression och ropbeteende. De beskrivs nedan under respektive terapiavsnitt.

Faktaruta 1. Demensdefinition enligt WHO, ICD-10

Demens är ett syndrom som beror på hjärnsjukdom, vanligen kronisk eller progressiv till sin natur. Demens innebär störning av flera högre kortikala funktioner som minne, tänkande, orientering, förståelse, räkneförmåga, inlärningskapacitet, språk och omdöme. Medvetandet är inte grumlat. Försämring av kognitiva funktioner åtföljs ofta, och är ibland föregången av försämring av emotionell kontroll, socialt beteende eller motivation. Demens medför avsevärd försämring av intellektuella funktioner och påverkar vanligen dagliga aktiviteter som tvättning, påklädning, ätande och toalettbesök. Symtomen skall ha funnits i minst sex månader för en säker klinisk demensdiagnos. Hur dessa svårigheter manifesterar sig beror i stor utsträckning på de sociala och kulturella omständigheterna under vilken patienten lever.

Faktaruta 2. Varför skall demenstillstånd utredas?

- Det finns behandlingsbara orsaker till demens som t.ex. hydrocefalus och infektion.
- Andra sjukdomar kan förväxlas med demenssjukdom, t.ex. depression och konfusion.
- Vissa symtom och komplikationer vid demenssjukdom kan behandlas. Det gäller t.ex. depression, ångest, konfusion, misstänksamhet, hallucinationer och sömnstörning.
- Konfusion och ortostatisk hypotension kräver ofta sanering av läkemedel.
- Vårdplanering förutsätter god diagnostik.
- Man kan ge information och stöd i frågor som gäller sjukdomen, dess följder och behandlingsmöjligheter.
- Nya behandlingsmöjligheter vid demens kan bli tillgängliga i framtiden.
- Ökade kunskaper om demenssjukdomar.

Generella synpunkter på läkemedelsbehandling av dementa samt på psykiska läkemedelsbiverkningar hos äldre

Dementa patienter är i allmänhet gamla och har ofta flera sjukdomar. De får därför ofta flera läkemedel samtidigt med risk för interaktioner, biverkningar och dålig medicineringsföljsamhet. Dosering

av läkemedel till äldre är mer komplicerad än till yngre. Äldre är ofta känsligare för läkemedel p.g.a. åldersbetingade förändringar i farmakodynamik- och kinetik. Faktaruta 3 visar några principer för läkemedelsbehandling av patienter med demens.

Faktaruta 3. Några principer för läkemedelsbehandling av patienter med demens

- En grundlig sjukhistoria och klinisk undersökning är grunden för all läkemedelsförskrivning.
- All medikamentell behandling skall ha en definierad och väl grundad indikation. Behandlingsindikation och terapimål samt tidpunkt för ny värdering av behandlingen skall journalföras.
- Förskrivande läkare har ansvar för att läkemedelsbehandlingen ses i sammanhang med övrig behandling och utvärderas.
- Innan ett nytt läkemedel sätts in, måste man noggrant överväga om de föreliggande symtomen kan vara biverkan av redan insatta läkemedel.
- Alla symtom behöver inte behandlas.
- Efter varje medicininsättning skall en värdering av effekter och biverkningar utföras när förväntad effekt bör ha uppnåtts. Blodtrycks kontroll i liggande och stående (eller sittande) rekommenderas före och under medicineringsinställning.
- Läkemedelsbehandling får inte vara ersättning för bristande resurser i sjukvård och omsorg. Etiska överväganden vid läkemedelsbehandling av dementa är särskilt viktiga. Ibland måste läkemedel insättas utan att den demente kan ge sitt samtycke. Anhöriga/vårdare eller eventuellt god man skall då informeras. Tvångsmedicinering får endast förekomma inom ramen för den psykiatriska tvångslagstiftningen (LPT).
- Grundlig information till patient och eventuellt anhöriga/vårdpersonal kan förbättra medicineringsföljsamheten och förebygga behandlingsproblem.
- Dosering och indikation bör tydligt anges på patientens läkemedelskort. Doseringshjälpmedel behövs ofta för äldre.
- Det är viktigt att försöka begränsa antalet insatta läkemedel och dostillfällen per dygn.
- Den ökade känsligheten för läkemedel med centralnervös effekt, som kan förekomma hos dementa, innebär att start- och ibland underhållsdos bör vara låga. Dostitreringen kräver sedan ofta tätare observationer hos äldre än för yngre.
- Aktuell medicinering granskas för ställningstagande till utsättande och dosjustering. Detta bör ske planerat och med lämpliga intervall samt i samband med varje klinisk bedömning.

Bortfallsproblemet i läkemedelsstudier av demenssjukdomar

HANS MELANDER

Inledning

Om alla patienter i en klinisk studie inkluderas, behandlas och utvärderas enligt studieprotokollet skulle analys och många gånger även tolkningen av resultatet kunna ske utan problem. En sådan studie är dock i de flesta fall ett ouppnåeligt ideal. I normalstudien inkluderas patienter trots att något inklusionskriterium saknas eller att något exklusionskriterium föreligger. På grund av randomiseringsfel hamnar patienter i fel behandlingsgrupp. Patienter tar inte ordinerat läkemedel eller tar i studien otillåtet läkemedel. Alla fullföljer av olika skäl inte studien/behandlingen (biverkningar, utebliven effekt, andra komplicerande sjukdomar etc). Patienter som fullföljer studien/behandlingen kanske uteblir från en del besök eller inte deltar i alla effektmätningar. Få om ens någon av dessa protokollsavvikelser kan betraktas som slumpmässiga, varför varje sätt att angripa dem riskerar att introducera systematiska fel. Komplicerande faktorer är totala omfattningen av protokollsavvikelser, skillnader mellan behandlingsgrupperna med avseende på omfattning och orsaks- och tidsmönster samt sjukdomens naturförlopp (kroniska stabila tillstånd är mindre problematiska än progressiva sjukdomar eller sjukdomar med spontanläkning). När flera av dessa faktorer föreligger är det inte säkert att det

gångse sättet att påvisa liknade resultat i alternativa analyser är tillräckligt.

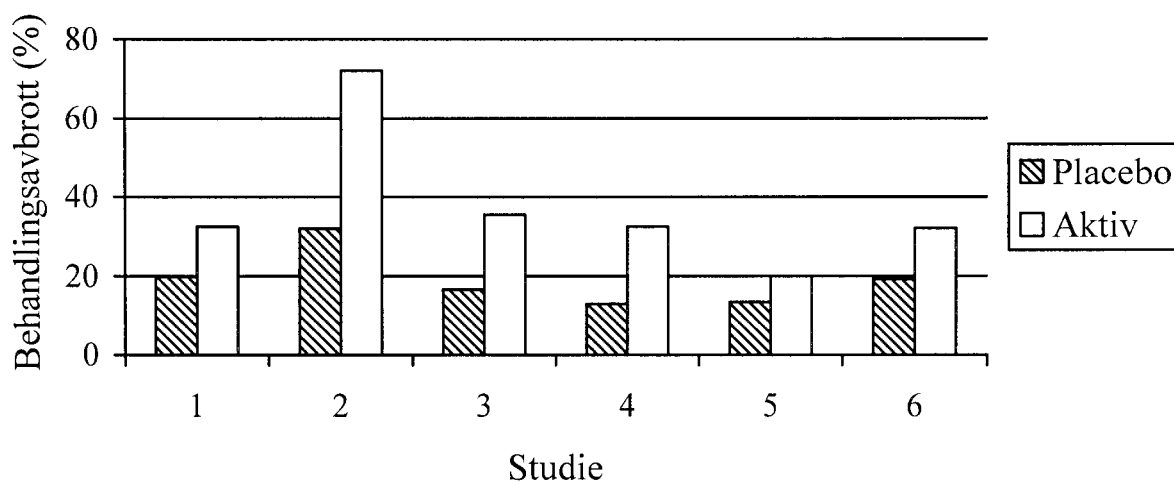
Protokollsavvikelser i demensstudier

Den dominerande protokollsavvikelsen i demensstudier består av bortfall av olika slag. Patienter avbryter studien/behandlingen, patienter uteblir från vissa besök eller patienter deltar inte i alla effektmätningar vid vissa besök. Bortfallet är ofta stort, 30–40% är inte ovanligt, och kan vara dubbelt så stort i den aktivt behandlade gruppen i placebo-studier (Figur 1). Orsaken till bortfallet skiljer sig mellan test- och placebogrupp. Behandlingsavbrott i testgruppen på grund av toleransproblem tenderar att uppstå tidigare än behandlingsavbrott på grund av bristande effekt i placebogruppen. Därigenom blir det också olika tidsmönster i behandlingsgrupperna. Dessa olikheter och demenssjukdomarnas progressiva karaktär gör hanteringen av bortfallet särskilt problematisk.

Alternativa populationer och analyser

Fully Evaluable patients (FE): Patienter som har inkluderats, behandlats och utvärderats enligt protokollet (benämns ibland Per protocol population). Smärre prespecificerade avvikelser från protokollet kan accepteras. En behandlingsgrupp med stort bortfall

Figur 1. Andelen behandlingsavbrott (%) i sex registreringsgrundande studier av acetylkolinesterashämmare av minst 24 veckors duration.



tenderar med denna analyspopulation att anrikas med mindre känsliga patienter (som tolererar behandlingen) och patienter med en väl fungerande hemmiljö (anhöriga eller andra vårdare som underlättar studieföljsamhet). Med bortfallsmönstret (Figur 1) kan man således befara att analysen av evaluerbara patienter kommer att överskatta eventuella behandlingseffekter.

Intention To Treat-Observed Cases (ITT-OC): Patienter som tagit minst en dos av studie-läkemedel och har baslinjedata samt giltiga data under studiebehandling vid aktuell tidpunkt. Även här kan en anrikning av patienter med potentiellt bättre prognos förväntas och således en överskattning av effekten förväntas.

Intention To Treat-Last Observation Carried Forward (ITT-LOCF): Som ITT-OC med tillägget att senast tillgängliga observation på studiebehandling används för de tidpunkter där sådana data saknas. Vid ett relativt tidigt avbrott på grund av intolerans kan således ett värde från en eventuellt initial symtomatisk förbättring komma att föras vidare till senare mättidpunkter. Med demenssjukdomarnas progressiva förlopp och skillnader i bortfallets omfång och tids- och orsaksmönster kan LOCF-strategin ej förväntas vara konservativ, d.v.s. missgynna aktiv behandling, snarare tvärtom.

Classical Intention To Treat (ITT): Som ITT-LOCF med den skillnaden att senast tillgängliga observation används oberoende av om det insamlats under pågående studiebehandling eller ej. Tillsammans

med en aktiv Retrieved Drop-Out-policy (en patient som avbrutit studien/ behandlingen kallas till en sista mätning vid planerat studieslut för denna patient) tar denna analys (ITT-RDO) hand om problemet med demenssjukdomarnas progressiva förlopp. Detta förutsätter dock dels att RDO-policyn är lyckosam (om en RDO-observation saknas används LOCF-metoden ovan), dels att patienter som avbryter ej behandlas med andra effektiva preparat. Brister i var och en av dessa förutsättningar tenderar att gynna en behandlingsgrupp med större bortfall.

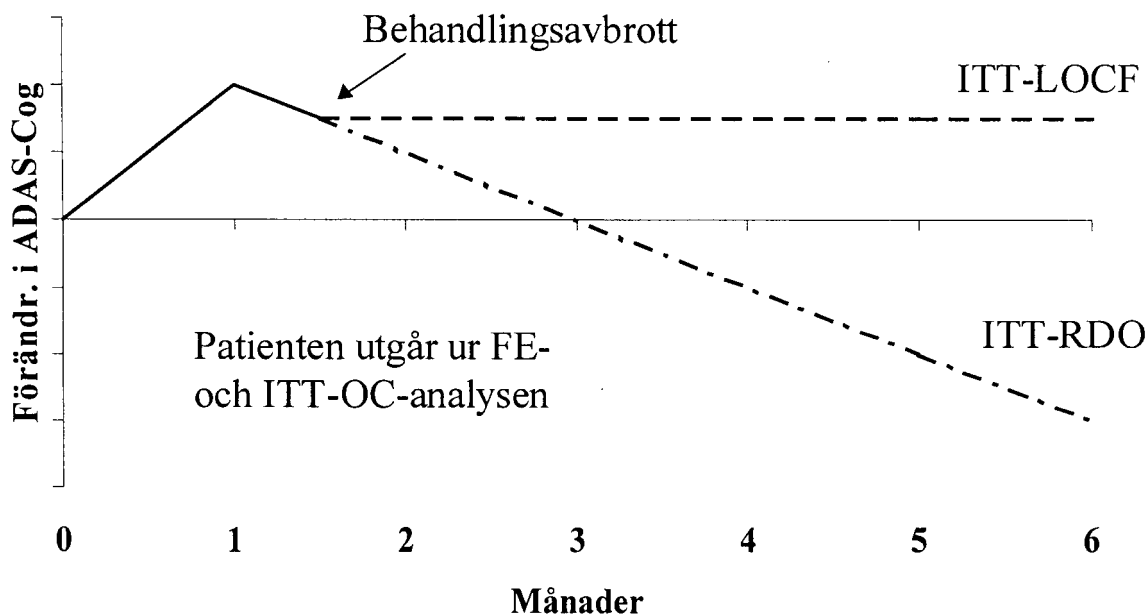
Sammanfattningsvis (Figur 2), alla ovan diskuterade alternativa sätt att hantera bortfallet i placebo-kontrollerade demensstudier tenderar att i olika grad gynna aktiv behandling. Endast med en konsekvent genomförd och lyckosam RDO-policy (vilket i praktiken är mycket svårt) kan systematiska fel på grund av det differentierade bortfallet undvikas.

Konsekvenser av bortfall i demensstudier

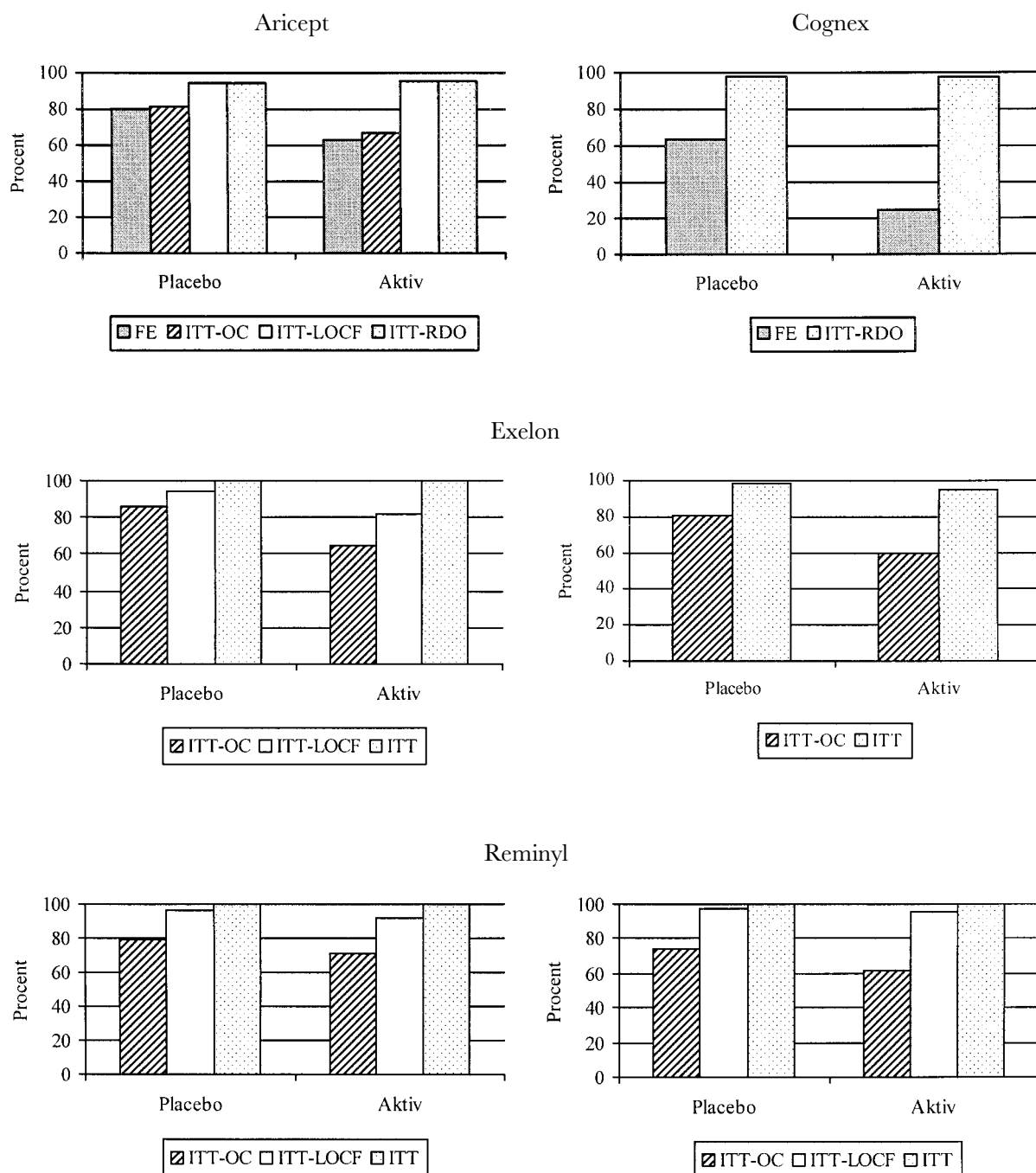
Det omfattande och differentierade bortfallet i demensstudier medför att de alternativa analyspopulationernas storlek varierar avsevärt, särskilt för den grupp som får testbehandling (Figur 3).

Medan ITT- och ITT-LOCF-populationerna överlag omfattar nära 100% av randomiserade patienter är det vanligt att endast 60% eller strax däröver återstår i FE- och ITT-OC-populationerna. Ett extremfall är Cognexstudien där endast 24% av

Figur 2. Konsekvensen av ett tidigt behandlingsavbrott för analysen vid studiens slut



Figur 3. Patientunderlag i olika analyser av registreringsgrundande studier av acetylkolinesterashämmare av minst 24 veckors duration. Andel i procent av randomiserade patienter.



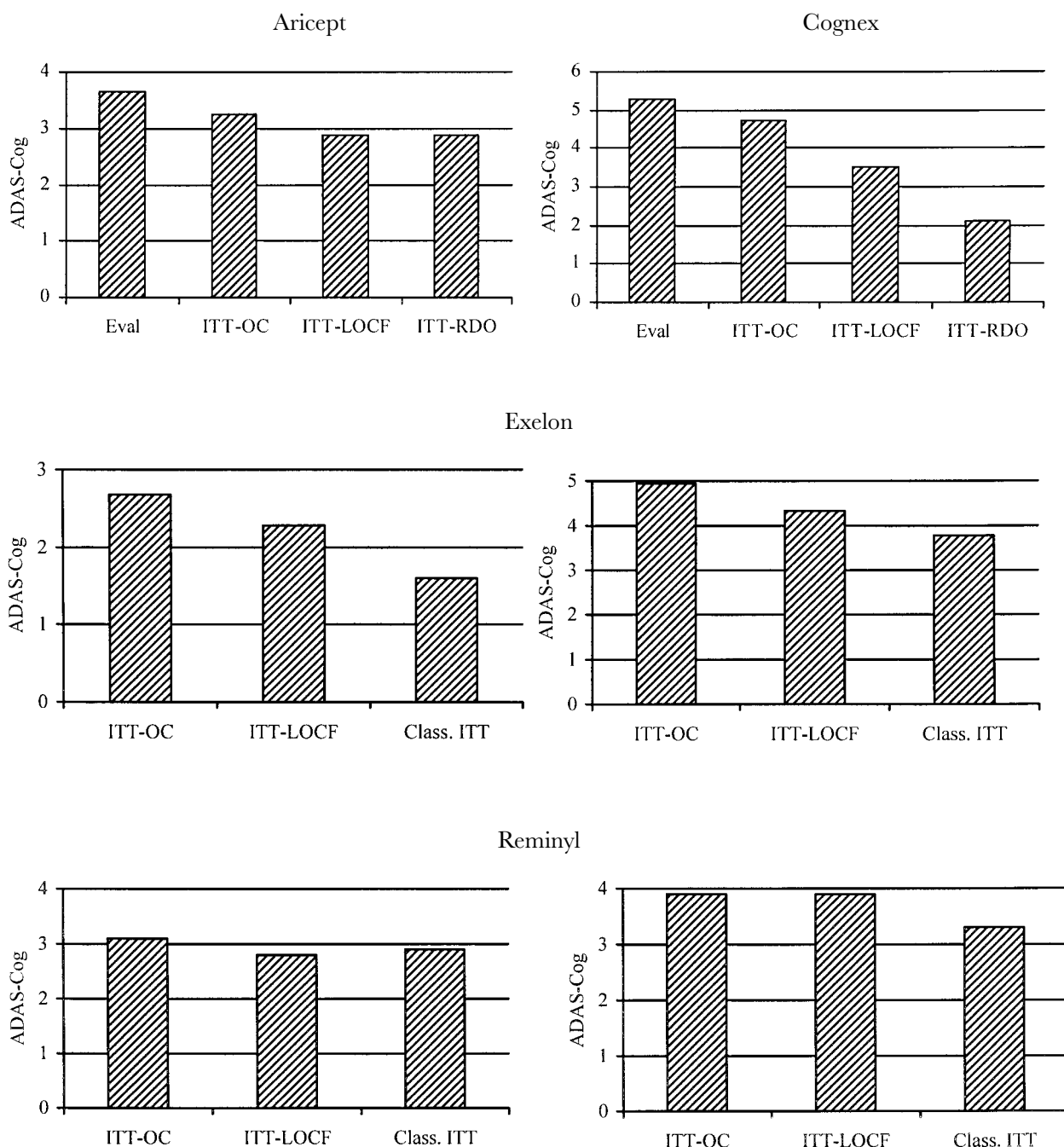
de patienter som randomiserats till aktiv behandling inkluderas i FE-analysen. Att en RDO-policy har använts anges explicit endast för Aricept och Cognex. För den senare anges att man erhållit data vid planerat studieslut från cirka två tredjedelar av bortfallet/behandlingsavbrotten, medan någon information om RDO-policyns framgång ej ges för Aricept. Det är oklart huruvida bortfallen/behand-

lingsavbrotten i Exelon- och Reminylstudierna har kallats för en final effektmätning vid planerat studieslut.

Resultatet av de alternativa analyserna framgår av Figur 4.

Det genomgående mönstret är att effektstorleken (här angiven som skillnad i förändring i ADAS-Cog mellan aktiv behandling och placebo) uppskattas

Figur 4. Förändring i ADAS-Cog mellan aktiv behandling och placebo. Resultat av alternativa analyser.



som störst i FE- och ITT-OC-analyserna. Den minsta effektstorleken ses oftast i ITT/ITT-RDO-analyserna. Mönstret är tydligast för extremfallet Cognex där en skillnad på 5,3 poäng i FE-analysen sjunker ihop till 2,1 i ITT-RDO-analysen. Värt att notera är här att RDO-policyn ej lyckades fullt ut. Om man lyckats få en slutlig mätning även på den sista tredjedelen av bortfallet torde den uppskattade

effektstorleken blivit än mindre. Den i stort sett identiska effektuppskattningen i ITT-LOCF- och ITT-RDO-analysen för Aricept kan tolkas som att något systematiskt fel ej har introducerats genom interaktionen mellan det differentiella bortfallet och sjukdomens progressiva förlopp. En minst lika rimlig tolkning är att RDO-policyn har misslyckats och de två analyserna grundar sig på i stort samma data.

Utifrån den information som ges om bortfallet går det ej att avgöra vilken tolkning som är rimligast. För Exelon och Reminyl saknas i än högre grad tillräcklig information om bortfallet för att bedöma i vad mån ITT-skattningarna innehåller systematiska fel. Om en aktiv RDO-policy ej har tillämpats finns det skäl att tro att effekten har överskattats.

I syfte att påvisa en eventuell kvarstående effekt, vilket skulle indikera en effekt på progressionstakten, har man för Aricept och Reminyl prövat att ersätta testbehandlingen med sex veckors enkelblind placebobehandling efter 24 respektive 12 veckors dubbelblind behandling. I Figur 5 illustreras resultatet som skillnad i förändring i kognitiv funktion mellan de initiala behandlingsgrupperna vid den dubbelblinda delens slut och sex veckor senare.

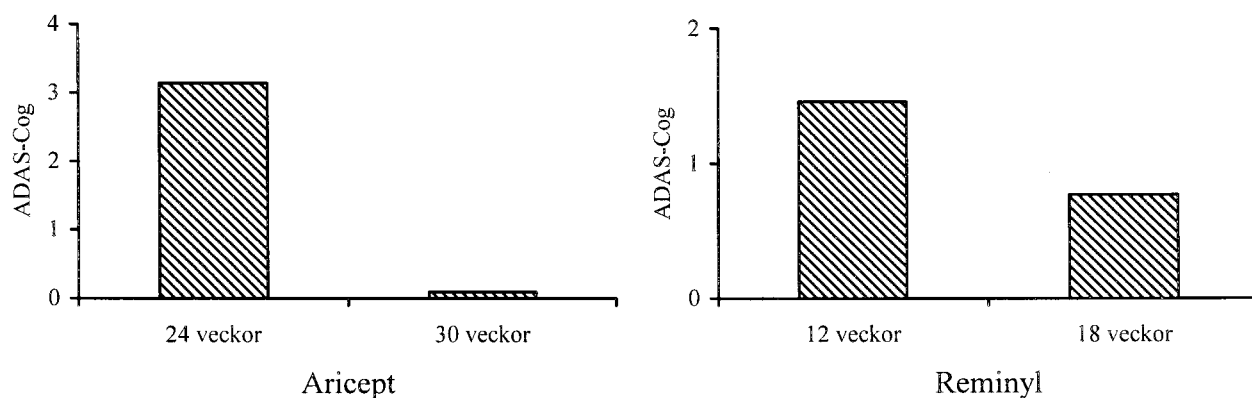
För Aricept ses ingen kvarstående effekt sex veckor efter utsatt behandling medan effekten tycks kvarstå åtminstone delvis för Reminyl. Skall detta tolkas som en indikation på att de två produkterna kan skilja sig åt beträffande effekt på den underliggande progressionen? Så behöver inte vara fallet. För Aricepts del kan resultatet ses som belegg för att effekten efter 24 veckor till någon betydande del ej

kan förklaras av att patienter med god prognos kommit att dominera testgruppen på grund av de bortfallsmekanismer som diskuterats ovan. Detta kan däremot vara förklaringen till den kvarstående effekt som ses för Reminyl.

Slutsats

Bortfall utgör ett större problem när det gäller demensstudier än för studier inom många andra sjukdomar. Bortfallets omfattning, dess differentiella karaktär i test- och placebogrupp och demenssjukdomarnas progressiva förlopp gör att tolkning av de flesta studier kan ifrågasättas. I de registreringsgrundande studierna av minst 24 veckors duration är de observerade effekterna troligen överskattningar av den verkliga genomsnittliga effekten. Även om studierna ansetts räcka för att konfirmera en positiv effekt är det svårt att utifrån resultaten uttala sig om storleken på effekten eller diskutera dess kliniska relevans. För att komma längre i detta avseende krävs en framgångsrikt genomförd RDO-policy och en utförlig redovisning bortfallet.

Figur 5. Skillnad i förändring från studiestart i ADAS-Cog mellan test- och placebogrupp efter 24/12 veckors dubbelblind behandling och efter ytterligare sex veckors enkelblind placebo-behandling.



Hälsoekonomiska aspekter på behandling med kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom

ANDERS WIMO

Bakgrund

Demenssjukdomar i allmänhet och Alzheimers sjukdom i synnerhet är högaktuella när förutsättningarna för vård och omsorg av de äldre diskuteras. Alzheimers sjukdom är en progressiv, obotlig resurskrävande folksjukdom som medför ett stort lidande för patienterna och ofta också stora påfrestringar för de anhöriga. Detta i kombination med ansträngda resurser inom äldreomsorgen och sjukvården ställer de hälsoekonomiska grundfrågorna i fokus: hur identifierar vi kostnadseffektiv behandling? Ger hälsoekonomisk utvärdering underlag för prioriteringar? (1). Dessa frågor är också av stort intresse eftersom det nu finns läkemedel som är godkända för behandling av Alzheimers sjukdom (2). Det finns dock omfattande metodologiska problem som måste diskuteras (3).

Hälsoekonomiska studier

Hälsoekonomiska studier kan indelas i deskriptiva studier och utvärderingsstudier. Till de deskriptiva studierna räknas s.k. "cost of illness" studier som beskriver hur stor den ekonomiska bördan är av en sjukdom eller grupp av sjukdomar. Sådana studier kan inte användas för prioriteringar men är viktiga då de t.ex. beskriver hur kostnaderna fördelas mellan olika aktörer som är involverade i vården och behandlingen av personer med den aktuella sjukdomen.

En hälsoekonomisk utvärdering syftar till att besvara frågan om en behandling är kostnadseffektiv eller ej. Detta innebär inte att välja den behandling som är billigast utan att finna den behandling som ger mest i förhållande till kostnaderna. För att kunna identifiera den mest kostnadseffektiva behandlingen måste en fullständig hälsoekonomisk utvärdering dels innehålla en jämförelse mellan olika alternativ (t.ex. aktiv behandling och placebo eller två olika behandlingar) och dels innehålla en jämförelse mellan inte enbart kostnader utan även mellan effekter av behandlingen. Dessutom bör det finnas någon form av matematisk mått mellan kostnaderna och effekterna, t.ex. en kvot $\Delta C/\Delta E$, där

ΔC står för skillnaden i kostnad mellan behandlingsalternativen och ΔE för skillnaden i effekt. Det är också viktigt att definiera perspektivet för den hälsoekonomiska evalueringen. Ett samhällligt perspektiv, som inbegriper alla relevanta kostnader och effekter, d.v.s. både direkta kostnader som för dementa kan hänföras till sjukvården och den kommunala sfären, samt indirekta kostnader (som inbegriper värdet av produktionsbortfall) och värdet av den informella vården (2,4) brukar rekommenderas (5,6).

Kostnader för demensvård i Sverige

Bruttokostnaderna (d.v.s. kostnaderna för personer med demenssjukdom, inklusive kostnader för annan sjuklighet och de särskilda boendeformernas s.k. "hotellkostnader") för demenssjukdomarna i Sverige beräknades år 2000 till 38,4 miljarder kr. (7) (baserat på en demenspopulation på cirka 133 000 personer), medan nettokostnaderna (d.v.s. kostna-

Tabell I. Kostnader för demensvård år 2000 (7)

	Bruttokostnad (miljoner kr.)	Nettokostnad (miljoner kr.)
Kommun	31 236 (81%)	19 480 (74%)
Landsting	1 642 (4%)	1 274 (5%)
Produktionsbortfall	194 (<1%)	194 (<1%)
Informell vård	5 346 (14%)	5 346 (20%)
Totalt	38 418	26 294
Per dement person	289 000	198 000

den som är relaterad till demenssjukdomarna) bedömdes vara cirka 26,3 miljarder (Tabell I).

Största delen ligger inom den kommunala sfären (cirka 31,2 miljarder, 81% av bruttokostnaderna), och där utgör kostnaderna för särskilt boende den största kostnadskomponenten, cirka 25,5 miljarder. Kostnaderna för landstingen beräknades till cirka

1,6 miljarder medan värdet av den informella vården bedömdes vara cirka 5,3 miljarder. Läkemedel till dementa bedömdes kosta cirka 400–500 miljoner. När den beräkningen gjordes var kostnaderna för kolinesterashämmarna inte inräknade. Dessa kan för år 2001 uppskattas till cirka 180 miljoner kr., vilket på årsbasis innebär att cirka 15 000 personer har behandling. Det finns inga beräkningar som specifikt analyserar kostnaderna för Alzheimers sjukdom. Eftersom Alzheimers sjukdom utgör cirka 60% av demenspopulationen skulle man kunna anta att även kostnadsandelen är likartad, d.v.s. bruttokostnaderna är cirka 23 miljarder kr. och nettokostnader cirka 16 miljarder för Alzheimers sjukdom. Nu är kostnaderna för exempelvis en person med vaskulär demens något högre än kostnaden för en person med Alzheimers sjukdom (opublicerade data från Kungsholmsprojektet) vilket medför att den skattade kostnaden ovan för Alzheimers sjukdom i viss mån är en överskattning.

En basal demensutredning inom primärvården (innehållande två läkarbesök, olika lab prover, CT hjärna) bedöms kosta cirka 4 000–5000 kr. Beroende på omfattningen varierar kostnaderna för utredning på specialistnivå, men den totala kostnaden bedöms (med en grov skattning) understiga 20 000 kr. (görs utredningen polikliniskt blir kostnaden lägre).

Farmakoekonomiska studier av kolinesterashämmare

Det finns idag ingen publicerad prospektiv empiriskt baserad randomiserad studie av kolinesterashämmarna som uppfyller kriterier för en fullständig hälsoekonomisk utvärdering. I de flesta studierna har hälsoekonomiska data retrospektivt lagts till kliniska randomiserade studier. Den vanligaste ansatsen har varit att från lokala studier hämta uppgifter om kostnader i förhållande till ett kognitivt mått (oftast MMSE) och sedan med olika matematiska metoder länka sådana kostnadsdata till resultat från den kliniska prövningen (uttryckt som exempelvis MMSE). Även om det finns skäl att anta att de faktorer som bestämmer kostnaderna för demensvård är mycket komplexa, så finns det ändå ett tydligt

samband mellan kognition och kostnader, som illustreras av data från Kungsholmsprojektet (Tabell II).

Detta samband finns även med andra mått, t.ex. Katz'ADL-index (på ADL-förmåga) eller demensstadium.

Det sambandet har sedan legat till grund för extrapolering i ekonomiska modeller, som analyserar antingen enbart kostnader eller kostnadseffektivitet. En systematiserad sammanfattning av de tillgängliga publicerade studierna av kolinesterashämmarna finns i tabellerna III–V. Det har också gjorts en del sammanfattande bedömningar där man försökt bedöma kvaliteten i studierna (8,9,10,11).

Föreliggande presentation fokuseras på evalueringar där kostnader i någon form analyseras. Studier som enbart analyserar resursutnyttjande (t.ex. sjukhemsdagar) är inte inkluderade. Minimikravet är att en comparator finns. Resultaten presenteras på två sätt: Empiriskt baserade studier och modeller. Både de empiriska studierna och modellerna kan vara antingen kostnadsanalyser, där inget effektmått finns med, eller kostnadseffektivitetsstudier (t.ex. kostnadsminimeringsanalys (CMA), kostnadseffektivitetsanalys (CEA), kostnadsnyttoanalys (CUA) och kostnadsintäktsanalys (CBA)). Kostnaderna är omräknade till US dollar (US\$) år 2000 genom att använda de olika ländernas konsumentprisindex samt s.k. PPPs (Purchase Power Parities) för valutaomräkningarna. När så har varit möjligt har en del omräkningar av originaldata gjorts för att förbättra jämförbarheten mellan olika studier.

1. Empiriska studier

Endast tre studier där empiriska kostnadsdata tycks föreligga och där en komparator finns, har identifierats och av dessa är endast två publicerade (12,13) den tredje finns som abstract (14) (Tabell III).

Samtliga dessa studier analyserar donepezil. Smalls studie (12) är en icke-randomiserad studie med matchade kontroller medan Fillits (13) kan karakteriseras som en retrospektiv icke-kontrollerad naturalistisk studie där patienterna var sin egen kontroll före och efter behandling. Wimo et al's abstract (14) är en prospektiv randomiserad studie

Tabell II. Annualiserade kostnader för en person med demenssjukdom, uttryckt i stadier av MMSE (Mini mental test)

Stadium	1 (MMSE 0–9)	2 (MMSE 10–14)	3 (MMSE 15–20)	4 (MMSE 21–26)
Årlig kostnad (SEK)	405 000	305 000	265 000	110 000

Tabell III. Ekonomisk utvärdering av läkemedel vid demenssjukdom: kostnadsanalys (US\$, år 2000)

Läke- medel	Land/ Region	Behand- lingslängd (år)	Perspektiv/ kostnads- kategorier*	Behandlings- grupp	Kontroll- grupp	Skillnad**	p	Skillnad procent	Ref.
Donepezil	USA	0,5	P	4,104	4,143	39	NS	1,0	12
Donepezil	USA	1,9	P	12,47 (per dag)	9,95 (per dag)	-2,52 (mean)	?	-20,2%	13
Donepezil	Europe	1	P	14,455	14,266	-189	NS	-1,3	14
ibid	ibid	ibid	P, CG, IC	21,957	22,988	1,031	NS	4,7	ibid

* P = patientkostnader, CG = caregiver (vårdarens) hälso/sjukvårdskostnader, IC = Kostnader för informell vård (informal care).

** ett negativt värde indikerar en kostnadsökning med läkemedlet.

med ett likaledes prospektivt hälsoekonomiskt protokoll, men eftersom den ännu inte är publicerad i en peer-review granskad tidskrift är den svår att bedöma.

Det finns inga prospektiva studier med empiriska data som har en kostnadseffektivitetsdesign. Donepezilstudien av Wimo et al (14) hade en s.k. CCA-design (cost-concequence analysis), där förvisso kostnader och effekter analyserades men det fanns inget i förväg definierat kostnadseffektivitetsmått.

2. Modeller

Det finns ganska många publicerade studier där man på olika sätt använt modeller för att simulera långtidseffekter. En del modeller analyserar enbart kostnader (Tabell IV) medan andra studerar kostnadseffektivitet d.v.s. både kostnader och effekter analyseras (Tabell V).

Förenklat uttryckt bygger en modell oftast på empiriska efficacy data från en kort period. Det finns inga "within-trial" kostnadsdata, utan kost-

Tabell IV. Ekonomisk utvärdering av kolinesterashämmare vid demenssjukdom: Kostnadsmodeller

Läkemedel	Land (för kostnader)	Modell- längd	Modell- teknik	Kostnad per (patient) (US\$)		Skillnad	Årlig effekt		Kommentar	Ref	
				Behand- ling	Kompa- rator		Skillnad US\$ 2000	Effekt (%)			
Tacrine	USA	4,4	progression	47,300	57,169	9,869	11,764	2,674	17,3	20	
ibid	ibid	ibid		39,340	57,169	17,829	21,252	4,830	31,2	20	
Tacrine	USA	5,3	progression	114,548	123,798	9,250	10,743	2,027	7,5	21	
Tacrine	Sweden	9	progression	169,695	171,900	2,204	2,411	268	1,3	22	
Rivastigmine	UK	2	survival	?	?	1,227	2,030*			Mild	17
ibid	ibid	1		?	?	85	141*	141		ibid	ibid
ibid	ibid	0,5		?	?	10	17*			ibid	ibid
ibid	ibid	2		?	?	777	1,286*			Måttlig	ibid
ibid	ibid	1		?	?	356	589*	589		ibid	ibid
ibid	ibid	0,5		?	?	10	17*			ibid	ibid
Rivastigmine	USA	2	survival	?	?	3,578	3,840				23
ibid	USA	1		?	?	907	973	907			ibid
ibid	USA	0,5		?	?	134	144				ibid

* kostnaden för rivastigmine en inräknad.

Tabell V. Ekonomisk utvärdering av kolinesterashämmare vid demenssjukdom: Kostnadseffektivitetsmodeller

Läkemedel	Land	Modell-längd (år)	Modell-teknik	Effekt-mått	Kostnad* (US\$ 2000) Beh.	Kostnad* (US\$ 2000) Komparator	Kostnads-diff.	Kostnad årlig diff.	Kostnad diff. (%)	Kostnads-effektivitet**	Kommentar	Ref
Donepezil	UK	5	Markov	Demens-grad	75,492	73,145	-2,348	-329	-3,1%	9,432	mild; 10 mg	24
ibid	ibid	ibid	ibid	ibid	77,181	75,534	-1,647	156	-2,1%	5,901	måttlig; 10 mg	ibid
Donepezil	Canada	5	Markov	Demens-grad	71,210	71,993	782	156	1,1%	<0	5 mg	25
Donepezil	Sweden	5	Markov	Demens-grad	75,264	75,650	386	77	0,5%	<0	10 mg 10 mg	26
ibid	ibid	ibid	ibid	ibid			6,944	1,389		<0	mortalitets-justerad	ibid
Donepezil	USA	0,5	Markov	QALYs	23,941	23,366	-575		-2,4%	171,700	mild demens vid start	18
ibid	ibid	1	ibid	ibid	53,913	53,388	-525	-525	-1,0%	34,340	ibid	ibid
ibid	ibid	1,5	ibid	ibid	77,788	77,509	-279		-0,4%	9,980	ibid	ibid
ibid	ibid	2	ibid	ibid	101,742	101,821	79		0,1%	<0	ibid	ibid
Rivastigmin	Canada	0,5	Survival	QALYs	-	-	-598		NA	0,0337***	om 20,000	27
ibid	ibid	1		ibid	ibid	ibid	-613	-613	ibid	0,0346***	Can\$/QALY	ibid
ibid	ibid	2		ibid	ibid	ibid	383		ibid	<0	ibid	ibid
Galantamin	Canada	10	Markov/ cox regression	QALYs	62,625	63,305	680****	68	1,1%	<0	mild-måttlig	28
	ibid	ibid	ibid	ibid	70,926	74,135	3,209	321	4,3%	<0	måttlig	ibid

* Per patient.

** Ett positivt värde visar en kostnad per vunnet QALY eller per undviken försämring i demensgrad; <0 visar en kostnadsbesparing och en positiv effekt.

*** Tröskel-analys: Hur många QALYs som måste erhållas för att uppnå kostnadseffektivitet.

**** I originalartikeln finns en felaktig kostnadsuppgift, men det går ej att avgöra om felet ligger på totalsummorna eller differensen.

nadsuppgifterna hämtas externt, oftast som demensstadiumspecifika kostnader (ofta baserade på MMSE (15) – se t.ex. Tabell II) från populationsstudier eller mindre lokala studier. Om interventionseffekterna då också finns uttryckt i t.ex. MMSE kan dessa länkas till kostnadsdata och byggas in i en progressionsmodell som då extrapolerar interventionseffekten från den kliniska prövningen. Modellerna bygger ofta på s.k. Markovmodeller (16) eller överlevnadsanalys (17) (i sin vida statistiska bemärkelse), men även enkla regressionsmodeller och komplicerade progressionsmodeller har använts. I modellerna finns oftast flera alternativ analyserade, beroende på när behandlingen startas (mild demens eller måttlig demens) och hur länge den pågår (samtliga dessa alternativ för de olika studierna finns inte redovisade i tabellerna här). Ytterligare variation sker i sensitivitetsanalyserna, där osäkra faktorer varieras.

En modell bygger således på många olika steg och antaganden som måste diskuteras och ofta ifrågasätts. I studien av Neumann et al (18) stiger t.ex. kostnaden per vunnet QALY (Quality Adjusted Life Year) (19) från cirka 10 000 US\$ till 80 000 US\$ om behandlingsstart flyttas från mild till måttlig demens. Skälet till att modeller ändå används är att långtidsdata oftast saknas.

Tre av kostnadsmodellstudierna (Tabell IV) analyserar takrin (20,21,22), den första kolinesterashämmaren som godkändes för behandling av Alzheimers sjukdom, men som inte finns på marknaden längre. Även om samtliga dessa tre studier påvisar kostnadsbesparingar, är spridningen stor, både i absoluta (US\$) och relativa (%) termer. I rivastigminstudien (23) ingår inte läkemedelskostnaderna. Om behandling inleds tidigt och pågår länge blir besparingen större i ett longitudinellt modellperspektiv. Kostnadseffektivitetsmodellerna (Tabell

V) ger likartade resultat, d.v.s. kostnadseffektivitet uppstår vid längre tids behandling och tidig behandlingsstart. I donepezilstudierna (24,25,26) har Markovmodeller använts medan rivastigminstudien (27) bygger på en överlevnads(survival)-modell. I rivastigminstudien har man beräknat hur många QALYs som behövs för att uppnå kostnadseffektivitet. I galantaminstudien (28) analyseras effekten av att undvika s.k. "full-time care" på olika målgrupper av dementa och QALY-underlagen bygger på Neumanns beräkningar (18).

Diskussion

Det finns förhållandevis få studier av kolinesterashämmarna som innehåller en hälsoekonomisk ansats. Sammanfattningsvis tycks tillgängliga studier indikera att behandling kan vara kostnadsneutral eller något kostnadsbesparande, speciellt om behandling inleds tidigt och har en duration på några år. I kombination med positiva resultat beträffande effektmått skulle en slutsats kunna vara att behandling därför är kostnadseffektiv.

En sådan slutsats måste dock tolkas mycket försiktigt då de metodologiska problemen är stora. Det finns inga publicerade hälsoekonomiska studier på gravt dementa och MCI (även om sådana finns "i pipeline"). Det saknas också empiriska långtidsstudier. Ett av skälen till detta är att det är svårt att göra randomiserade studier på dementa som räcker över flera år. Naturlig död gör bortfallet stort, det är svårt att upprätthålla studieteam och studiegrupper, inte minst eftersom de anhörigas insatser är väsentliga. Det är också svårt att förhindra att kontrollgruppen får tillgång till aktiv substans, både av praktiska och etiska skäl. Ett alternativ för att erhålla långtidsdata skulle kunna vara s.k. pragmatisk design (29). Det är heller inte klarlagt hur kostnadseffektivitet skall mätas vid behandling av Alzheimers sjukdom. Både beträffande kostnadssidan och effektsidan är metoddiskussioner och metodutveckling nödvändig. Även om de flesta anser att ett samhällsperspektiv är nödvändigt, vilket i demensvården innebär att den omfattande informella vården skall ges ett monetärt värde, är sådana beräkningar komplicerade (2,4). Effektsidan är än mer komplicerad. De flesta anser att livskvalitet är ett relevant effektmått. Andra "kliniskt" relevanta effektmått som diskuterats är uppskjutande av progression (uttryckt som demensgrad) och uppskjuten institutionalisering (30,31,32).

I kostnadsnyttoanalyser används ofta skalor, som går att uttrycka som QALYs och bl.a. EQ-5D (33)

och HUI (Health Utilities Index) (34) prövats på dementa och deras anhöriga. Mer demensspecifika livskvalitetsinstrument är under utveckling, t.ex. DQOL (35) och QOLAD (32,36) men deras användbarhet i kostnadseffektivitetsanalyser är inte klarlagt och diagnosspecifika instrument försvårar eller omöjliggör jämförelser med andra sjukdomsgrupper.

Demenssjukdomarna kallas ofta de anhörigas sjukdom och denna aspekt behöver belysas mer i de hälsoekonomiska utvärderingarna av kolinesterashämmarna. Det har befarats att dessa läkemedel skulle kunna öka bördan på de anhöriga (37). Även om detta inte konfirmerats (tvärtom finns ett visst stöd för motsatsen) (14) så är det angeläget att denna aspekt analyseras ytterligare.

Även om modellerna är nödvändiga så har de begränsningar. De är per definition icke-empiriska. Modeller som bygger på dels positiva efficacy resultat i form av kognition/demensgrad och dels på ett samband mellan kostnader och kognition/demensgrad, resulterar närmast per definition i stöd för kostnadseffektivitet i någon form när läkemedelskostnaden inte tas med och om man antar att överlevnaden inte påverkas. När sedan läkemedelskostnaden inkluderas påverkas resultatet i varierande grad. Om man antar att behandlingen ökar det totala överlevnaden påverkas också naturligtvis kostnaderna över tid, men beroende på hur symptomatologin antas se ut under denna förlängda överlevnad, påverkas kostnaderna olika (en förlängd MCI-period ger inte speciellt mycket högre kostnader medan en förlängd period i ett stadium av grav demens påverkar både kostnader och livskvalitet i hög grad). Det är också mycket svårt att bygga in mer oregelbundna/icke linjära effekter som beteendeproblematik och anhörigutmattning i modeller.

Andra metodologiska problem är selektionsproblem (närstående anhöriga behövs oftast i studier) och det är inte helt klart hur comorbiditetsproblematiken påverkat inklusionskriterier i studierna. En annan viktig metodologisk aspekt, inte bara ur hälsoekonomisk synvinkel, är hur s.k. missing data hanteras (se speciellt avsnitt i rapporten om detta). Även om det är viktigt med långtidsstudier så medför detta att bortfallet ökar både p.g.a. mortalitet och att patienter och anhöriga vill lämna prövningarna. När olika ansatser av ITT (Intention to treat) används så sker oftast någon form av s.k. imputering av saknade data. Den traditionella metoden är LOCF (Last Observation Carried Forward) men det är tveksamt om detta är lämpligt vid hälsoekonomiska

miska studier, inte minst beroende på när bortfallet i en studie sker. Dessutom är resursutnyttjande inte punktobservationer utan snarare ett flöde under en tidsperiod. Det finns ingen enkel lösning på detta problem, som måste diskuteras ytterligare.

Generaliserbarheten och den externa validiteten av de farmakoekonomiska studierna måste också diskuteras, d.v.s. i vilken utsträckning "cost-efficacy" från studierna motsvaras av "cost-effectiveness" från den kliniska verkligheten. Med reservation för alla metodologiska problem finns det ett visst stöd för att kolinesterashämmarna är kostnadseffektiva vid mild-måttlig Alzheimers sjukdom enligt de inklusions- och exklusionskriterier som studierna bygger på. Det är möjligt, men ännu inte farmakoeconomiskt visat ännu, att behandlingsindikationerna kan vidgas både "uppåt" (till MCI) och "nedåt" (till grav demens). Dessutom finns i den kliniska vardagen andra grupper av patienter som inte är speciellt väl representerade i läkemedelsprövningarna (t.ex. ensamboende, multisjuka, blanddemenser m.m.). Den amerikanske demensforskaren Lon Schneider tillämpade inklusions- och exklusionskriterier från läkemedelsprövningar på en allmän Alzheimerpopulation (38) och fann att mindre än 10% uppfyllde sådana kriterier. Han har också hävdat att farmakoekonomiska studier snarare bör göras som fas IV-studier och inte som fas III-studier (39). Det faktum att det finns omfattande metodproblem när kolinesterashämmarnas hälsoekonomiska effekter skall analyseras är inget unikt för demenssjukdomar, utan problemen är gemensamma för alla kroniska, progressiva, obotliga sjukdomar med lång duration och där anhöriga är involverade i vården. Dessa problem är i och för sig inte heller ett skäl att diskvalificera preparaten. Det finns idag i EU inget formellt krav på att dokumentera kostnadseffektivitet (även om sådana diskussioner förs) i samband med registrering, utan det räcker med dokumentation om efficacy och safety. Emellertid kan frågan om kostnadseffektivitet dyka upp dels i samband med diskussioner om s.k. reimbursement (d.v.s. i vilken utsträckning som samhället skall bidra till att läkemedlen subventioneras ur patientens perspektiv) och dels när läkemedelskommittéer skall diskutera vilka läkemedel som skall finnas på "listorna". Det är sannolikt att de kostnadsbesparingar som kolinesterashämmarna eventuellt genererar i första hand kommer kommunerna tillgodo, medan läkemedelskostnaderna ligger hos patienter och staten (och sedermera landstingen). Om dokumenterad kostnadseffektivitet skall vara en faktor i diskussio-

nerna kring reimbursement och "listor" är det dock viktigt att dessa diskussioner sker ur ett samhällligt perspektiv och inte ur ett smalt lokalt budgetperspektiv. Läkemedlen är dock förhållandevis dyra, vilket gör att frågor om kostnadseffektivitet är rimliga. Ett enkelt sätt att öka kostnadseffektiviteten är faktiskt att sänka priset!

Även om kolinesterashämmarnas dokumentation tyder på en ganska modest påverkan på kostnader och effekter, så finns det ingen farmakoekonomisk dokumentation som talar direkt emot deras användande. Metodproblemen är dock stora och ytterligare studier behövs, speciellt med empiriska data.

Referenser

1. Johnson N, Davis T, Bosanquet N. The epidemic of Alzheimer's disease. How can we manage the costs? *Pharmacoeconomics* 2000;18:215–23.
2. Winblad B, Hill S, Beermann B, Post SG, Wimo A. Issues in the economic evaluation of treatment for dementia. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11:39–45.
3. Winblad B, Ljunggren G, Karlsson G, Wimo A. What are the costs to society and to individuals regarding diagnostic procedures and care of patients with dementia? *Acta Neurol Scand Suppl* 1996;168: 101–4.
4. Koopmanschap MA. Indirect costs and costing informal care. In: Winblad B, ed. *The Health Economics of dementia*. London: John Wiley & Sons, 1998.
5. Jonsson B, Jonsson L, Wimo A. Cost of dementia. In: May M, Sartorius N, eds. *Dementia*. WPA Series Evidence and experience in Psychiatry. London: John Wiley & Son, 2000.
6. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1997.
7. Wimo A, Jonsson L. Demenssjukdomarnas samhällskostnader (The societal costs of dementia) (in Swedish). Stockholm, Sweden: Socialstyrelsen (The National Board of Wealth and Health care), 2001.
8. Foster RH, Plosker GL. Donepezil. Pharmacoeconomic implications of therapy. *Pharmacoeconomics* 1999;16:99–114.
9. Shukla VK, Otten N, Coyle D. Drug treatments for Alzheimer's Disease III. a review of published pharmacoeconomic evaluations. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2000:37.
10. Bryant J, Clegg A, Nicholson T et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and

Hälsoekonomiska aspekter på behandling med kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom

- galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5:1–137.
11. Lamb HM, Goa KL. Rivastigmine. A pharmacoeconomic review of its use in Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2001;19:303–18.
 12. Small GW, Donohue JA, Brooks RL. An economic evaluation of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998;20:838–50.
 13. Fillit H, Guterman EM, Lewis B. Donepezil use in managed Medicare: effect on health care costs and utilization. *Clin Ther* 1999;21:2173–85.
 14. Wimo A, Winblad B, Mastey V et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease (AD): Results of one-year, double-blind, randomized trial (abstract), World Alzheimer Congress 2000, Washington, July 9–13, 2000.
 15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
 16. Sonnenberg FA, Leventhal EA. Modeling disease progression with Markov models. In: Winblad B, ed. *Health economics of dementia*. London, UK: John Wiley and sons, 1998:171–96.
 17. Fenn P, Gray A. Estimating long-term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach. *Pharmacoeconomics* 1999;16:165–74.
 18. 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.
 19. Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC, Gold MR. Guidelines for pharmacoeconomic studies. Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. Panel on cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics* 1997;11:159–68.
 20. Lubeck DP, Mazonson PD, Bowe T. Potential effect of tacrine on expenditures for Alzheimer's disease. *Med Interface* 1994;7:130–8.
 21. Henke CJ, Burchmore MJ. The economic impact of the tacrine in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1997;19:330–45.
 22. Wimo A, Karlsson G, Nordberg A, Winblad B. Treatment of Alzheimer disease with tacrine: a cost-analysis model. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:191–200.
 23. Hauber AB, Gnanasakthy A, Snyder EH, Bala MV, Richter A, Mausekopf JA. Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's disease. Treatment with rivastigmine. *Pharmacoeconomics* 2000;17:351–60.
 24. Stewart A, Phillips R, Dempsey G. Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:445–53.
 25. O'Brien BJ, Goeree R, Hux M et al. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:570–8.
 26. Jonsson L, Lindgren P, Wimo A, Jonsson B, Winblad B. The cost-effectiveness of donepezil therapy in Swedish patients with Alzheimer's disease: a Markov model. *Clin Ther* 1999;21:1230–40.
 27. Hauber AB, Gnanasakthy A, Mausekopf JA. Savings in the cost of caring for patients with Alzheimer's disease in Canada: an analysis of treatment with rivastigmine. *Clin Ther* 2000; 22:439–51.
 28. Getsios D, Caro JJ, Caro G, Ishak K. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): galantamine treatment in Canada. *Neurology* 2001; 57:972–8.
 29. Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *Bmj* 2000; 320:1197–200.
 30. Whitehouse PJ, Kittner B, Roessner M et al. Clinical trial designs for demonstrating disease-course-altering effects in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:281–94.
 31. Whitehouse PJ, Winblad B, Shostak D et al. First International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer's Disease: report and summary. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:266–80.
 32. Jonsson L, Jonsson B, Wimo A, Whitehouse P, Winblad B. Second International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer's Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14:137–40.
 33. Coucill W, Bryan S, Bentham P, Buckley A, Laight A. EQ-5D in patients with dementia: an investigation of inter-rater agreement. *Med Care* 2001;39:760–71.
 34. Neumann PJ, Sandberg EA, Araki SS, Kuntz KM, Feeny D, Weinstein MC. A comparison of HUI2 and HUI3 utility scores in Alzheimer's disease. *Med Decis Making* 2000;20:413v22.
 35. Brod M, Stewart AL, Sands L, Walton P. Conceptualization and measurement of quality of life in dementia: the dementia quality of life instrument (DQoL). *Gerontologist* 1999;39:25–35.
 36. Selai C, Vaughan A, Harvey RJ, Logsdon R. Using the QOL-AD in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:537–8.
 37. Max W. The cost of Alzheimer's disease. Will drug treatment ease the burden? *Pharmacoeconomics* 1996;9:5–10.
 38. Schneider LS, Olin JT, Lyness SA, Chui HC. Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:923–8.
 39. Schneider LS. Designing phase III trials of anti-dementia drugs with a view towards pharmacoeconomic considerations. In: Wimo A, Jonsson B, Karlsson G, Winblad B, eds. *The Health Economics of dementia*. London: John Wiley & Sons., 1998.

Framtida behandlingsstrategier

AGNETA NORDBERG

Introduktion

Det pågår för närvarande en intensiv forskning för att utreda bakomliggande patofysiologiska orsaker till Alzheimers sjukdom (AD) och hur dessa processer kan attackeras med adekvata läkemedel i ett tidigt skede av sjukdomsprocessen. Medan rådande läkemedelsterapi vid AD framför allt har en symptomatisk effekt är följande frågor viktiga för en framtida framgångsrik behandling:

- Är det möjligt att förhindra, bota eller förlängsamma sjukdomsprocessen vid AD?
- Hur tidigt i sjukdomsförloppet kan förändringar spåras i hjärnan vid AD?
- Hur tidigt kan man diagnostisera AD?
- Hur tidigt bör läkemedelsbehandlingen starta för att vara framgångsrik?

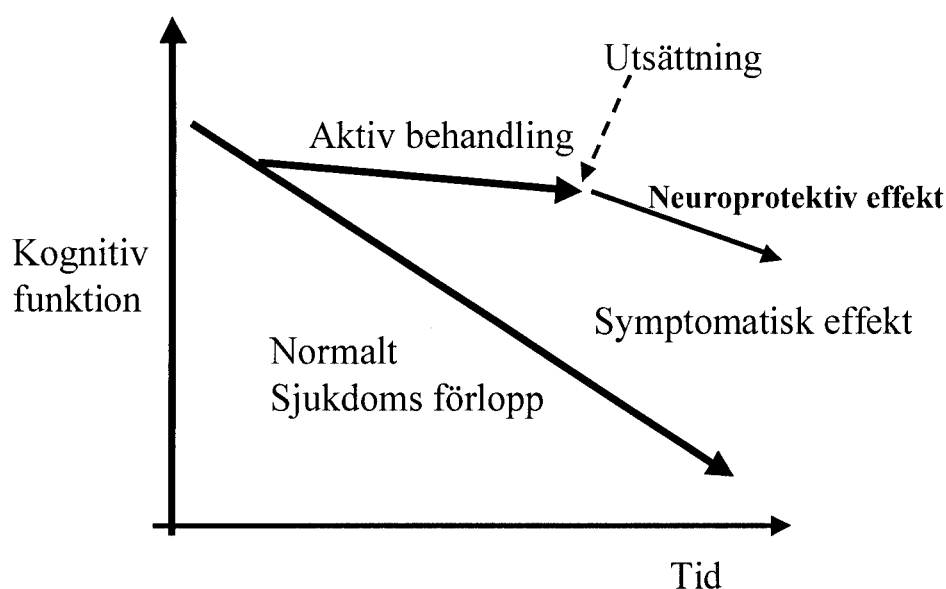
Med känsliga undersökningsmetoder såsom neuropsykologiska tester, undersökning av hjärnans utseende och funktion med MRI, PET och SPECT samt analyser av ryggmärgsvätska avseende tau, beta-amyloidnivåer är det idag möjligt att upptäcka förändringar i hjärnan mycket tidigt redan innan påtagliga minnesproblem föreligger hos patienten (1). Exempelvis har PET-studier av individer som

tillhör familjer med ärftliga former av AD uppvisat nedsatt glukosmetabolism i hjärnan många år innan minnesproblem uppträder. Mild kognitiv störning (MCI) är ett prekliniskt förstadium till AD där strukturella och funktionella störningar redan föreligger i hjärnan och episodiskt minne är påverkat. För en framgångsrik behandling med möjlighet att stoppa/bota AD kommer det vara av största vikt att kunna upptäcka sjukdomen i ett mycket tidigt sannolikt prekliniskt skede. För detta krävs enkla, kostnadseffektiva undersökningsmetoder för att spåra riskgrupper inom befolkningen för att initiera behandling.

Symtomatisk och neuroprotektiv effekt

Det finns idag ett antal intressanta nya strategier för framtida läkemedelsbehandling av AD (Tabell I). Skillnaden mellan symptomatisk effekt och neuroprotektiv effekt illustreras i Figur 1. Vid utsättande av ett läkemedel med symptomatisk effekt förväntas sjukdomstillståndet förvärras påtagligt och definitionsmässigt uppvisar patienten efter utsättande symptom jämförbara med om behandling ej hade skett. Vid utsättande av ett läkemedel med s.k. neuroprotektiva egenskaper förväntas det inte ske

Figur 1. Skillnad mellan symptomatisk och neuroprotektiv behandling efter utsättande av läkemedel.



någon drastisk försämring av sjukdomstillståndet och läkemedelsbehandlingen bör förhindra/förlångsamma det fortsatta sjukdomsförloppet. Den framtida läkemedelsbehandlingen förväntas ha mycket av sistnämnda egenskaper.

Tabell I. Framtida möjliga behandlingsstrategier vid Alzheimers sjukdom

Transmittor terapi
Nikotin receptoragonister
NMDA receptorantagonister
Tillväxtfaktorer
NGF
Neurofiner
Östrogener
Anti-oxidantia
Vitamin E
Anti-inflammatoriska läkemedel
Icke COX-2 hämmande NSAID
Anti-amyloid läkemedel
A β immunisering
alfasekretasagonister
β and γ sekretashämmare
SAP-hämmare
Cu/Zn chelatorer
Kolesterolsänkande läkemedel
Statiner

Transmittorterapi

Kolinesterashämmarna som representerar s.k. transmittorstärkande symtomatisk terapi har föreslagits även kunna påverka sjukdomsförloppet (bromsa) i det fall läkemedelsbehandlingen startar tidigt. Experimentella studier utförda i cellinjer och försöksdjur har exempel visat att kolinesterashämmare kan interagera med betaamyloid (A β). Fleråriga kliniska observationer av effekter av behandling med kolinesterashämmare pekar mot ett förlångsammade av sjukdomsförloppet. Framtida transmittorläkemedel kommer sannolikt att utgöras av neuroreceptorspecifika substanser såsom olika NMDA-antagonister och nikotinreceptoragonister med möjlighet att återställa den cellulära kalciumhomeostasen och utöva neuroprotektiva effekter. Genom att EU helt nyligen godkänt memantin, en partiell NMDA-antagonist, för behandling av medelsvår till svår AD, har det första läkemedlet med effekt på det glutamineriga nervsystemet introducerats (se produktmonografi Ebixa, Information från Läkemedelsverket 2002:4). Det kan förväntas att även s.k. AMPA-receptoragonister, som påverkar det glutamineriga transmittorsystemet kommer att studeras kliniskt i en snar framtid.

Tillväxtfaktorer

Nervcellsdöd och atrofi anses kunna bero på brist på trofiska faktorer och nervtillväxtfaktor NGF, som visat sig ha betydelse för neuronal utveckling, har i djurexperimentella studier kunnat motverka minnesstörningar orsakade av lesioner i hjärnans acetylkolinsystem. När NGF infunderades intraventriculärt under en tremånadsperiod till tre AD-patienter uppmättes vissa förbättringar i hjärnans blodflöde, glukosmetabolism, nikotinreceptorer (2) men allvarliga biverkningar i form av smärta samt vikt-nedgång begränsade fortsatta studier. Det är tänkbart att andra administrationssätt av NGF liksom användandet av andra tillväxtfaktorer i framtiden kan prövas och visa mer positiva effekter. För närvarande pågår i USA kliniska studier där tillväxtfaktor tillföres AD-patienter medelst genmodifierade fibroblaster (3).

Östrogen

Ett flertal epidemiologiska studier har visat att kvinnor som behandlats med östrogen efter menopaus uppvisar en lägre förekomst av AD än kvinnor som ej behandlats med östrogen (4). Östrogen, som kan verka via två typer av receptorer ER α och ER β , är känt för att stimulera ett flertal neurotransmittorer inklusive acetylkolin, öka hjärnans blodflöde, öka produktionen av tillväxtfaktorer samt utöva neuroprotektiva effekter. Den sistnämnda effekten anses inte medieras via dessa receptorer. Östrogen har i djurexperimentella studier uppvisat positiva effekter på minne och inlärning. Flera stora, randomiserade dubbelblinda behandlingsstudier med östrogen till kvinnor med AD har inte visat någon förbättring av minnesfunktion eller påverkan på sjukdomsförloppet (5,6). Ytterligare studier krävs för att utreda möjlig betydelse av dos och längd av behandling. Helt nyligen stoppades en stor multicenter placebokontrollerad studie med östrogen och progestin hos postmenopausala kvinnor på grund av risken för biverkningar med progestin (7). Man fortsätter dock studien med östrogen och placebo (7).

Antioxidantia

Oxidativ stress och ackumulering av fria radikaler utgör sannolikt viktiga patofysiologiska processer vid AD vilka leder till peroxidering av lipider och neuronal degeneration. Vitamin har i experimentella studier visat skyddande verkan mot fria radikaler

och A β -toxicitet. I en klinisk studie där patienter med medelsvår AD behandlades med 2000 IU vitamin E per dag under två års tid noterades en fördröjning vad gäller institutionalisering och död jämfört med hos placebobehandlade AD-patienter (8). En likartad effekt som vid vitamin E-behandling erhöles även hos AD-patienter behandlade med monoaminooxidashämmaren selegilin (8). I motsats till behandling med kolinesterashämmare noterades dock ingen förbättring i kognition, utan patienterna uppvisade förbättrad fysisk kondition medan det skedde en försämring i den kognitiva funktionen under behandlingen jämförbar med den hos placebobehandlade patienter (8). När vitamin E och selegilin kombinerades noterades ingen additiv effekt. Trots nya positiva epidemiologiska studier (9,10) krävs fortsatta studier rörande möjliga positiva effekter av antioxidantia innan denna behandlingsstrategi kan få en eventuell praktisk betydelse (11).

Antiinflammatoriska läkemedel

Ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd med förekomst av reaktiva astrocyter, komplementfaktorer och en ökad förekomst av cytokiner har beskrivits vid AD. Ett flertal epidemiologiska studier har påvisat en minskad förekomst AD hos patienter med reumatiska sjukdomar och upp till 50% reducerad risk att utveckla AD vid långvarig NSAID-behandling (12). I en epidemiologisk studie noterades ett direkt samband med längd av NSAID-behandling och minskad risk för AD (13). Två behandlingsstudier med prednisolon respektive COX-2 selektivt NSAID till AD-patienter har visat negativa resultat (14,15). Resultaten av en negativ studie med naproxen har nyligen presenterats (16). Frågor har väckts hur tidigt i sjukdomsutvecklingen antiinflammatorisk behandling måste starta för att uppvisa signifikanta effekter. Intressant nog rapporterades nyligen att vissa NSAID-preparat såsom ibuprofen, indometacin, men ej COX-2 hämmare kan reducera mängden A β 1-42 i cellsystem och hos transgena djur med A β -patologi (17). Effekten synes var oberoende av cyklooxygenasaktiviteten men innefatta en hämning av enzymet γ -sekretas i amyloidkaskaden (17). Detta kan öppna nya möjligheter att utveckla NSAID-liknande substanser utan COX-aktivitet men med egenskap att reducera A β 1-42 i hjärnan. Fortsatta studier erfordras för att utröna huruvida experimentella studier i cellinjer och transgena djurmodeller har någon klinisk bärighet hos AD-patienter.

Antiamyloidsubstanser

Vid AD förekommer extracellulära proteininlagringar i form av amyloida plack och amyloidinlagringar i blodkärlsväggar liksom intracellulära inlagringar av neurofibrillära nystan i form av hyperfosforilerat tau protein. En felaktig klyvning av amyloidprekursorproteinet APP medelst enzymerna β och γ istället för normalt via α -sekretas resulterar framförallt i ökade mängder av A β vilket inlagras i hjärnan i form av s.k. senila plack. Mutationer på APP-genen på kromosom 21, såsom exempelvis den vid s.k. svenska mutationen, leder till ökade mängder av både A β 40 och A β 42 medan mutationer på presenilin gen (kromosom 14, 1) resulterar i en ökning av framför allt A β 42. Presenilin och γ -sekretas har föreslagits vara identiska och påverka klyvning av Notch. Ett flertal olika angreppspunkter för antiamyloida läkemedel har hittills föreslagits nämligen immunisering med A β 42, utveckling av β och γ -sekretashämmare, framställning av små peptider som förhindrar att A β "klibbar ihop" och bildar plack s.k. "beta sheet breakers" samt Cu/Zn chelat bildare som förhindrar A β -ackumulering.

Transgena möss med A β -plack i hjärnan har efter immunisering med A β 1-42 uppvisat minskad mängd A β i hjärnan (18). Likaså har unga möss, som injicerats med antikroppar mot A β 1-42 innan de själva utvecklade A β -plack i hjärnan, uppvisat mindre förekomst av dessa senare i livet. Immuniseringsförsöken har kunnat replikeras av ett flertal forskningsgrupper och en förbättring har kunnat noteras i de behandlade mössens kognitiva funktion. Resultat i fas I-studier har varit positiva. Fas II-studier, där behandling med vaccin AN-1792 skulle ges till 350 AD-patienter startade hösten 2001 i USA och i ett flertal länder i Europa. Dessa studier fick på grund av biverkningar i form av encefaliter hos 5% av behandlade patienter avbrytas i januari 2002. Orsaken till denna biverkan diskuteras. Möjliga förklaringar kan vara en förändrad permeabilitet av främmande ämnen över blod-hjärnbarriären och/eller ett autoimmunt inflammatoriskt svar inducerat medelst T-cellsaktivering. Det är sannolikt att andra former av vaccinering kommer att prövas på AD-patienter i en snar framtid.

Studier i transgena möss har nyligen visat att behandling med ett flertal olika substanser, även de kliniskt nu använda kolinesterashämmarna, kan reducera A β -nivåer i hjärnan. Det kommer sannolikt inom en snar framtid bli möjligt att utveckla substanser med förmåga att reducera nivåer av

såväl intracellulärt lösligt A β som extracellulärt icke lösligt i A β . Hämmare av glykoproteinet serumamyloid P-component (SAP) har visat sig kunna reducera systemisk amyloidos hos människa och provas även vid AD (19). Vad gäller β -sekretashämmare pågår redan kliniska fas II-studier hos AD-patienter.

Kolesterolsänkande läkemedel

Epidemiologiska studier har påvisat ett samband mellan kolesterolhalter hos medelålders individer och uppträdande av AD senare i livet. Experimentella studier visar att kolesterol har betydelse för utvecklingen av AD-patologin. Kolesterol påverkar A β -ansamling genom att β -sekretasklyvningen är beroende av kolesterol (20). Kolesterol anses även utöva indirekta effekter via ϵ 4 allelen av APOE, en sårbarhets gen för AD. I två retrospektiva kliniska studier har en lägre prevalens för AD noterats hos en population av individer som behandlats med de kolesterolsänkande läkemedlen lovastatin och pravastatin jämfört med individer som ej behandlats med kolesterolsänkande läkemedel. Antihypertensiv behandling i medelåldern har även visat sig kunna förhindra utveckling av AD senare i livet. Behandling med kolesterolsänkande läkemedel till transgena A β -möss och normala marsvin reducerar nivåerna av A β 1-40 och 1-42 (21-22). Statiner kan utgöra en ny intressant möjlig behandlingsstrategi vid AD men effekter av långtidsbehandling med statiner bör utredas vidare. Stora kliniska behandlingsstudier initieras för närvarande. Möjliga biverkningsrisker vid långtidsbehandling liksom frågor rörande vilka patientpopulationer som framför allt skall behandlas bör beaktas.

Stamcellsterapi

Möjligheten att med adulta stamceller återskapa nervcellstillväxt diskuteras idag. Det är för AD en attraktiv tanke att de kolinerga bansystemen i hjärnan skulle kunna ersättas. Även om de teoretiska möjligheterna synes kunna föreligga krävs det mycket forskning och ingen applikation rörande stamcellsterapi för AD synes föreligga inom överskådlig framtid.

Sammanfattning

Utvecklingen av nya läkemedelsstrategier vid AD är i ett mycket dynamiskt skede. Ett flertal olika strategier är mycket lovande. Avgörande för flera strategi-

er är emellertid huruvida positiva observationer i experimentella system och djurmodeller skall kunna överföras till positiva behandlingsresultat i kliniska studier av AD-patienter. Det samma gäller även epidemiologiska studier och när dessa observationer appliceras i behandlingsförsök som pågår under långa perioder hos AD patienter. Det föreligger nu en ökad möjlighet att upptäcka sjukdomsprocesser tidigt i hjärnan med hjärnabbildande metoder. Möjligheten att hos levande Alzheimerpatienter mäta förekomsten av amyloid i hjärnan med PET kommer att öka möjligheten att följa såväl tidsförlopp av sjukdomsprocess som effekt av behandling (23). Framtida läkemedel för AD kommer sannolikt att kräva betydligt tidigare, kanske presymtomatiskt insättande, för att vara framgångsrika när det gäller att fördröja och om möjligt förhindra/bota AD.

Referenser

1. Nordberg A, Jelic V, Arnáiz E, Långström B, Almkvist O. Brain functional imaging in early and preclinical Alzheimer's disease. In: Iqbal K, Sisodia SS, Winblad B, eds, Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. Chichester: John Wiley, 2001:153-64.
2. Eriksson-Jönhagen M, Nordberg A, Amberla K et al. Intracerebrovascular infusion of nerve growth factors in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9:246-57.
3. Tuszynski MH. Growth-factor gene therapy for neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology* 2002;1;51-7.
4. Henderson VW. Estrogen replacement therapy for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1997;8:343-51.
5. Mulnard R, Cotman C, Kawas C et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007-15.
6. Henderson V, Paganini-Hill A, Miller B et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
7. Writing group for the women's health initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288; 321-33.
8. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 1997;336:1216-22.
9. Enelhart M, Geerlings M, Ruitenberg A et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer's disease. *JAMA* 2002;287;3223-9.

10. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002;287:3230–63.
11. Doody RS, Stevens JC, Beck C. Practice parameters: Management of dementia (an evidence-based review) report of the quality standard subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2001;56:1154–66.
12. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiological studies. *Neurology* 1996;47:425–32.
13. In't Veld BA, Ruitenbergh A, Hofman A et al. *New England of Medicine* 2001;345:1515–21.
14. Aisen P, Davis K, Berg M et al. A randomised controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:588–93.
15. McGeer PL. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors rationale and therapeutic potential in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2000;17:1–11.
16. Aisen P, Schafer K, Grundman M, Farlow M, Sano M, Jin S et al. Results of a multicenter trial of rofecoxib and naproxen in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23(1S):1569.
17. Weggen S, Eriksen J, Das P et al. A subset of NSAID lower amyloidogenic A β 42 independent of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001;414:212–16.
18. Schenk D, Barbour R, Dunn W et al. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 2000;400:173–77.
19. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002;417:254–9.
20. Simons M, Keller P, Dichgans J et al. Cholesterol and Alzheimer's disease. Is there a link? *Neurology* 2001;57:1089–93.
21. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J et al. A cholesterol-lowering drug reduces β -amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 2001;8:890–9.
22. Fassbender K, Simons M, Bergmann C et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β -amyloid peptides A β 42 and A β 40 in vitro and in vivo. *PNAS* 2001; 98:5856–61.
23. Engler H, Nordberg A, Blomqvist G et al. First human study with benzothiazole amyloid imaging agent in Alzheimer's disease and control subjects. *Neurobiol Aging* 2002;23(1S): 1568.

Biverkningsnytt

Hepatit i samband med donepezil-behandling

Sammanfattning

Läkemedelsverket har tidigare uppmärksammat läkarkåren att rapportera samtliga misstänkta fall av Aricept (donepezil)-utlöst leverskada (1). Denna biverkan förefaller vara sällsynt men här presenteras ett fall av hepatit som rapporterats till Biverkningsenheten på Huddinge Universitetssjukhus. Ett observandum i det aktuella fallet var att patienten kunde fortsätta behandling med en annan acetylkolinesterashämmare utan att leverpåverkan noterades.

Fallbeskrivning

Rapporten gäller en 68-årig kvinna med diagnosen Alzheimer-demens, och behandling med Aricept under det senaste halvåret med en dygnsdos på 5 mg. Patienten åt inga övriga mediciner. Man prövade att öka dosen till 10 mg men efter tio dagar reducerades den åter till 5 mg p.g.a trötthet och magont. Ytterligare en vecka senare noterades gulsot och patienten lades in för utredning. Lab-analyser visade uttalad hepatocellulär skada med ALAT 41 ukat/L, ASAT 25 ukat/L och bilirubin 350 umol/l, samt sviktande leverfunktion med INR 1,79 och albumin 26 g/l. Aricept sattes ut. Hepatitserologi liksom autoantikroppsanalys var negativa, och endoskopisk undersökning av gallvägarna var normal. Alkoholanamnesen var osäker, men det fanns inga tidigare hållpunkter för missbruk. Patienten sattes in på prednisolon och leverstatus förbättrades successivt under de närmaste veckorna. En månad efter debut av ikterus var ALAT 1,6, ASAT 0,91 och bilirubin 109. Då patienten, liksom hennes anhöriga, hade noterat en klar förbättring av demenssjukdomen under pågående donepezilbehandling, efterfrågades möjliga fortsatta behandlingsalternativ till Aricept. Efter kontakt med Läkemedelsinformationscentralen på klinisk farmakologi, Huddinge Universitetssjukhus, önskade man pröva fortsatt behandling med Exelon (rivastigmin), även det en acetylkolinesterashämmare. Rivastigmin skiljer sig från donepezil beträffande nedbrytningsvägar i levern, men eftersom bägge preparaten har samma farmakologiska verkningsmekanism och att det även finns vissa strukturella likheter mellan preparaten, fanns en risk för korsreaktivitet och ny

leverskada. En noggrann övervakning av leverstatus under inledningen av Exelonbehandlingen var därför indicerad. Provtagning skedde initialt en gång per vecka, vilket glesades ut månaderna därefter. Leverproverna förblev normala under minst ett år efter inledd behandling.

Diskussion

I det svenska biverkningsregistret finns ytterligare två rapporter om allvarliga leverbiverkningar associerade med Aricept (2). Leverbiverkan finns även rapporterat för rivastigmin. I WHO:s internationella biverkningsregister finns sammanlagt 119 donepezil-rapporter om leverbiverkningar, varav åtta fall av hepatit, tre fall av levernekros och två fall av kolestatisk hepatit (3). Likaså finns det i litteraturen beskrivet ett fall av fulminant hepatit efter insättning av donepezil: En 83-årig kvinnlig patient med Alzheimer behandlades sedan tidigare med sertralin utan leverpåverkan (4). Efter tio dagars behandling med donepezil 5 mg, drabbades patienten av konfusion och ikterus och allvarlig leverpåverkan bekräftades med lab-prover. Behandling med donepezil och sertralin sattes ut. I leverbiopsi fann man portal eosinofili och prominent kolestas förenligt läkemedelsinducerad hepatit. Patienten tillfrisknade under de efterföljande veckorna utan bestående skador på lever.

Aricept har betraktats som ett "leversäkert" alternativ till sin föregångare Cognex (takrin), som drogs tillbaka från marknaden p.g.a. leverbiverkningar (5,6). Nog förefaller levertoxicitet vara ett betydligt mindre problem med de nya acetylkolinesterashämmarna jämfört med takrin, men de beskrivna fallen av allvarlig leverskada under Ariceptbehandling betonar vikten av att följa upp nya läkemedel för att upptäcka oväntade och allvarliga biverkningar.

*Erik Eliasson, Elin Kåmland
och Kerstin Blomgren
Avdelningen för klinisk
farmakologi
Huddinge Universitetssjukhus*

*Ulla Hamberg
Södra minnes-
mottagningen
Rosenlunds
geriatriska klinik,
Stockholm*

Referenser

1. Information från läkemedelsverket 1999;10(2):19.
2. SWEDIS, Läkemedelsverkets biverkningsregister.
3. INTDIS, WHO's biverkningsdatabas.
4. Verrico MM, Nace DA, Towers LA. Fulminant chemical hepatitis possible associated with donepezil and sertraline therapy. *JAGS* 2000;48(12):1659–63.
5. Rogers LT, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *European Neuropsychopharmacology* 1998;8:67–75.
6. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The donepezil study group.

Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer under perioden 1969–2001

Bakgrund

Det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige har medfört att flera tidigare vanliga infektionssjukdomar och komplikationerna till dessa har blivit sällsynta. Vaccinationer innebär liksom andra medicinska procedurer alltid en viss risk för bieffekter. Det är angeläget att noggrant följa biverkningar till vaccinationer och väga dessa mot de risker det kan innebära för en individ att vara ovaccinerad. Genomgång av anmälningar av misstänkt encefalit efter vaccinationer är ett led i detta.

Beteckningen *encefalit* användes om inflammation i hjärnan. Orsakerna till encefaliter varierar; det kan röra sig om infektioner med t.ex. virus och om immunologiska reaktioner; också dessa senare kan ha samband med infektioner eller de kan vara led i en immunologisk sjukdom. Diagnosen ställs efter den kliniska bilden med subjektiva besvär (i form av huvudvärk, trötthet, ljus- och ljudkänslighet m.m.) och yttre tecken på att hjärnans funktion är påverkad (t.ex. motoriska symptom, krampanfall, förändringar i personens medvetande och beteende). Diagnosen får ofta stöd i ospecifika fynd i form av EEG-förändringar och laboratedata som förhöjd proteinnivå och lätt cellstegring i cerebrospinalvätskan; i viss andel av fallen kan serologiska tester ge hållpunkter för en bestämd virusinfektion.

När en infektion också innefattar hjärnhinnorna, vid *meningoencefalit*, finns ofta ytterligare symptom som nackstelhet samt mera påtaglig cellstegring i cerebrospinalvätskan. Vid immunologiska tillstånd ser man ibland engagemang också i andra delar av nervsystemet som i ryggmärgen vid *myelit*, i utspridd form vid *akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)*

och/eller lokaliserat till nervrötter vid *polyradiculit* eller *Guillain-Barré syndrom*.

Vid sjukdomar i nervsystemet som vid encefalit kan funktionen påverkas på olika sätt – bl.a. genom direkt skada på nervceller, genom att myelinskyddet runt nervtrådarna skadas, indirekt/sekundärt genom svullnad, bristande avflöde av blod från hjärnan, tryckstegring och försämrad blodförsörjning till vävnaden. I hjärnan byggs myelin upp av oligodendroglia. Processer, som ger demyelinisering (förlust av myelinskyddet runt axoner/nervtrådar) kan vara del i förloppet vid encefaliter. Teoretiskt kan demyelinisering uppkomma genom flera mekanismer – sekundärt till skador på axoner (1), efter direkt skada på oligodendroglia (2), latent infektioner som leder till senare skador (3), kraftigt försvar mot infektionen med utsläpp av substanser som skadar omgivande celler inklusive oligodendroglia och/eller myelin (4) samt aktivering av immunsvaret som drabbar oligodendroglia eller myelinkomponenter specifikt (5,24).

Vid de fall av encefaliter som möter i kliniken är sjukdomsmekanismen ibland säkerställd, ibland oklar, flera mekanismer kan samverka. Det finns fall med symtombild som påminner om den ovan beskrivna, men där det är tveksamt om benämningen encefalit skall användas, d.v.s. typer av CNS-påverkan utan något inflammatoriskt inslag. Diagnoser som ”*encefalitliknande bild*” och ”*encefalopati*” förekommer. Det kan t.ex. röra sig om toxiska reaktioner, elektrolytrubbningar och metabola förändringar. Det kan också vara svårt att särskilja reaktion på hög feber vid en infektion (eventuellt med feberkramper) från en hjärninflammation.

Nervsystemet kan bli engagerat i större eller

Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer under perioden 1969–2001

mindre utsträckning vid det naturliga förloppet av de infektionssjukdomar som innefattas i det svenska vaccinationsprogrammet:

Difteri ger halsinfektion samt svåra allmänsymtom då hjärta, njurar och nervsystem angripes av ett toxin (gift som utsöndras av bakterien). Allmän difterivaccination infördes i Sverige 1944 och sjukdomen har sedan dess varit sällsynt. Utbrott av difteri förekom under nittio-talet i Ryssland och Baltikum (12).

Tetanus (stelkramp) kan uppkomma vid infektion med tetanusbakterier i djup sårskada; vaccinationskydd innebär att bakterietoxin kan neutraliseras innan det når nervceller och därigenom kan neurologiska symptom förebyggas.

I symtombilden vid *polio* ingår förlamningar och serös (icke-varig) meningit. Massvaccination inleddes i Sverige 1957. Sedan dess har bara enstaka fall inträffat i ovaccinerade grupper, senast 1977 (3).

Pertussis (kikhosta) kan leda till neurologiska komplikationer efter attacker med hosta och andningsvårigheter och därmed syrebrist. Stora epidemier noterades senast 1993–1994, när man gjort uppehåll med vaccination under ett antal år. Ett ny generation av kikhostvacciner har introducerats under 90-talet.

Vid *rubella* (röda hund) är encefaliter ovanliga, en till två per 10 000 sjukdomsfall; orsaken är en immunologisk reaktion. Om däremot en gravid kvinna drabbas av rubella, kan detta ge upphov till svår direkt viruskada på fostret (*kongenital rubella*) med missbildningar av hjärta, ögon, öron och hjärna; detta kan leda till utvecklingsstörning, autism m.m. Man kan förebygga att barn föds med detta missbildningssyndrom genom allmän vaccination av en befolkning (2,9).

På det globala planet utgör *morbilli* (mässling) ett stort problem. Nära en miljon barn dör i mässling varje år (framför allt i Afrika och Asien), över 40 miljoner får infektionen (6). Också i länder med god socioekonomisk standard ger mässling en allvarlig sjukdomsbild, även beskrivet i tre aktuella utbrott i Holland, Irland (5,23) respektive Italien (27). Kroppens infektionsförsvar blir nedsatt så att andra infektioner kan tillstöta; en av 1 000–10 000 dör av komplikationerna. Förekomsten av encefalit vid naturlig mässling är ett fall per 1 000–2 000 med sjukdomen (13) och många av dem som drabbas får kvarstående neurologiska symptom. En immunologiskt betingad, demyeliniserande reaktion kan också drabba andra delar av nervsystemet. Personer med nedsatt infektionsförsvar (som vid cytostatikabe-

handling och vid HIV-infektion) löper risk att drabbas av en särskilt aggressiv form av mässling inklusive encefalit med direkt virusangrepp. *Subakut skleroserande panencefalit (SSPE)* är en ovanlig, kronisk form av mässlingsencefalit som ger symptom först flera år efter insjuknandet i mässling; virus kan påvisas i CNS. Antalet fall av såväl mässlingsencefalit som SSPE har minskat påtagligt i befolkningar som infört allmän vaccination mot mässling (6).

Vaccination mot mässling har ingått i det svenska programmet sedan 1971 och sedan 1982 i form av kombinationsvaccinet MPR, mot mässling, parotit och rubella, givet i två doser (under andra levnadsåret och i skolåldern (4).

Parotit (påssjuka) ger oftast mild sjukdomsbild men i upp mot 10% kan en aseptisk meningit/meningoencefalit utvecklas; det finns också en mindre vanlig men allvarligare form av encefalit med direkt virusangrepp, som kan resultera i dödsfall eller funktionsstörning. Dövhet, orchit (testikelinflammation) och pankreatit (inflammation i bukspottkörteln) är andra komplicerande tillstånd (10).

Haemophilus influenzae typ b har varit den vanligaste orsaken till bakteriell hjärnhinneinflammation hos små barn, en infektion som ger hög risk för bestående skador. Vaccination erbjuds alla barn sedan 1993. Sedan vaccination införts har antalet fall av *Haemophilus influenzae*-infektion med svåra komplikationer minskat påtagligt (11).

Metod

Antalet svenska fall av rapporterad encefalit som misstänkt vaccinbiverkning har sökts fram ur Läkemedelsverkets biverkningsdatabas SWEDIS.

Vid registrering av fallrapporter i databasen SWEDIS används ett fastställt kodningsförfarande vad gäller misstänkta produkter, samtidig medicinering, rapporterade biverkningar, indikation, samtida sjukdomar samt bedömning. Informationen hämtas från den inkommande rapporten och, i förekommande fall, från begärda kompletteringar till den primära rapporten. Detta kan exempelvis röra sig om kopior av patientjournaler.

De kodlistor som används vid registreringen i SWEDIS är följande: läkemedlens ATC-klassificering, en intern biverkningskodlista (som är en delmängd av WHO-ART), ICD-8 samt en bedömningsskala relaterad till graden av sannolikhet avseende förhållandet mellan läkemedel och biverkning (se nedan; klassifikation av sambandsbedömning).

Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer under perioden 1969–2001

De fallrapporter som analyseras i denna artikel är följaktligen kodade enligt nedan.

Läkemedel: J07 (ATC-klass för vacciner)

Biverkningsdiagnos: NE0101 (Encefalit)

Sökningen i SWEDIS omfattade det totala antalet rapporter av misstänkt encefalit som rapporterats och registrerats i databasen i samband med vaccinationer t.o.m. år 2001. Ingen selektion av rapporterna gjordes i relation till bedömningen av orsakssambandet.

Klassifikation av sambandsbedömning

Vid bedömning av det eventuella sambandet mellan rapporterad biverkning och läkemedel används en klassificering enligt följande:

Certain/Säkert: Biverkning som inträffar inom en rimlig tid efter administrationen av läkemedlet och där händelsen inte kan förklaras av samtidig sjukdom eller annan medicinering. Positiv dechallenge. Positiv rechallenge. Händelsen kan förklaras farmakologiskt som *effekt* av det misstänkta läkemedlet.

Probable/Troligt: Händelsen inträffar inom en rimlig tid efter administrationen av läkemedlet och det är inte sannolikt att händelsen kan förklaras av samtidig sjukdom eller annan medicinering. Positiv dechallenge.

Possible/Möjligt: Händelsen har inträffat inom en rimlig tid efter administrationen av läkemedlet men kan även förklaras av samtidig sjukdom eller annan medicinering. Information om dechallenge är oklar eller saknas.

Unlikely/Osannolikt: Händelse som inte inträffat inom en rimlig tid efter administrationen av läkemedlet och där andra läkemedel eller sjukdom mer troligt har orsakat händelsen.

Unclassified/Inte ännu bedömt

Unclassifiable/Ej bedömbart

Resultat

Rapporter om encefalit som misstänkt vaccinbiverkning

Till biverkningsenheten vid Läkemedelsverket, tidigare Socialstyrelsens läkemedelsavdelning, kom det in 43 anmälningar med misstankar på encefalit efter vaccinationer under åren 1969–2001, d.v.s. under

en period på 33 år. Ytterligare en rapport är inkluderad i genomgången. Läkemedelsverkets biverkningsenhet uppmärksammades på ett fall, som inte var registrerat med diagnosen encefalit som biverkning, av en läkare som deltagit i uppföljningen. Då genomgång av journalanteckningarna visade att rapporterade symtom överensstämde med *symtombilden vid encefalit (se nedan)*, ändrades den registrerade biverkningsdiagnosen.

Antalet anmälningar av encefalit per år har varierat från 0 till 6; möjligen med viss anhopning under perioden 1982–1987, då hälften av anmälningarna kom. Efter 1987 finns bara tio anmälningar totalt.

Sedan 2000 har det inkommit elva rapporter om tidssamband mellan vaccinationer och symtom på autism. I dessa fall finns inte encefalit med som diagnos i anmälan och beskrivs inte heller i granskade journalhandlingar. Dessa anmälningar tas därför inte med i den här genomgången utan kommer att samlas och utvärderas separat.

Det vaccin som misstänktes vara orsak till encefalit var smittkoppsvaccin i sju fall (under perioden 1969–1975), mässlingsvaccin i fem fall (1977–1982) och MPR (kombinerat vaccin mot mässling, parotit och rubella) i 27 fall (från och med 1982). Det har kommit in enstaka rapporter om fall av misstänkt encefalit efter vaccination mot polio, rubella, influensa, influensa och pneumokocker samt efter vaccinet Pentavac (kombinerat vaccin mot difteri, tetanus, polio, pertussis och haemophilus influenzae typ b).

Rapporter och journalmaterial har eftergranskats utan kännedom om den ursprungliga bedömningen (se tabellerna I och II).

I alla fall utom tre bedömdes det att ett *samband mellan sjukdomsbild och vaccination var möjligt*, d.v.s. att symtomen uppträdde *i rimlig anslutning till vaccinationen*. De kliniska utredningarna har varit mer eller mindre utförliga. Även efter noggrann utredning har det *varit omöjligt att helt utesluta andra orsaker*, d.v.s. att i okänt antal fall har det funnits ett tidssamband med vaccinationen men orsaken till encefalit eller encefalitliknande reaktion kan ha varit en annan. Ett samband anses ”möjligt” när biverkning till läkemedel/vaccin är en av flera möjliga orsaker till den kliniska bilden.

Det finns hållpunkter för att det rört sig om *encefalit* i 23 fall (med typisk klinisk bild och oftast EEG-förändringar och/eller förändringar i cerebrospinalvätskan). Hos en grupp på 15 fall var bilden inte lika entydig men hjärnans funktion var påverkad utöver det som enkelt kan förklaras av feber och

*Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer
under perioden 1969–2001*

Tabell I. Anmälningar av misstänkt encefalit efter vaccinationer under perioden 1969–2001 (N=44). Fördelning efter typ av vaccination

Typ av vaccination/ vaccination mot	Antal anmälningar totalt	Möjligt samband*			Osannolikt att samband finns
		Encefalit	Encefalit- liknande reaktion	Annan sjukdomsbild	
Mässling	5	2	3	0	0
MPR	27	13	11	3	0
Smittkoppor	7	6	0	0	1
Övriga	5	2	1	0	2
Totalt	44	23	15	3	3

* Enligt WHO:s klassifikation av biverkningar beskrivs ett samband som 'möjligt', när biverkning till läkemedel/vaccin är en av flera möjliga orsaker till den kliniska bilden.

Tabell II. Anmälningar av misstänkt encefalit efter vaccinationer under perioden 1969–2001. Fördelning efter sjukdomsbild

	Möjligt samband	Osannolikt att samband finns
Encefalit/meningoencefalit (CSV-fynd och/eller EEG-bild och/eller tydlig/allvarlig symptombild)	23	0
Encefalitliknande symptom (inklusive oro, irritation, personlighetsförändring)	15	1
Anfall (feberanfall, epileptiska anfall, odefinierade anfall)	0	2
Lätta/oklara reaktioner inkl. övergående gånggrubbning (ej encefalitliknande bild)	3	0
	41	3

andra vanliga infektionssymptom; i de här fallen användes benämningen *encefalitliknande reaktion*. I tre fall hade personerna andra symptom utan samtidiga encefalittecken.

De fem barn som fått reaktion efter mässlingsvaccination var från 23 månader till tre år tio månader gamla; intervallet från vaccination till symptomdebut var sex till tio dagar (medianvärde nio dagar); två barn hade encefalit, tre barn hade encefalitliknande reaktion. I gruppen på 27 barn som fått MPR var majoriteten i åldern 15–24 månader (två barn var två till tre år, ett barn var tolv år gammalt); perioden mellan vaccination och symptom var 4–16 dagar (medianvärde nio dagar); 13 barn hade encefalit, elva hade encefalitliknande bild och tre hade lätt/oklar reaktion av annan typ. I alla anmälningar av komplikationer efter mässlingsvaccination och MPR bedömdes ett samband vara möjligt, i inget av

fallen har infektion med vaccinationsstam blivit påvisad.

I 30 fall (därav 21 fall efter mässlingsvaccination eller MPR) klassificerades sjukdomsbilden som potentiellt allvarlig (inläggning på sjukhus utgör ett av kriterierna för detta enligt WHO:s klassifikation, övriga kriterier är ett möjligen livshotande tillstånd och/eller risk för bestående men eller starten på kronisk sjukdom). Två barn hade uttalat svår sjukdomsbild med behov av intensivvård; en pojke insjuknade med mässlingsliknande symptom efter MPR-vaccination vid 18 månaders ålder, utvecklade krampanfall, hemipares och medvetlöshet; en flicka, som var två år nio månader vid MPR-vaccinationen, fick initialt symptom på encefalit och senare förlamningssymptom som tecken på polyradiculit, syndromet Guillain-Barré (fallbeskrivning publicerad, (16)). De akuta symptomen gick tillbaka hos de två nämnda barnen, men båda fick långdragna/

Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer under perioden 1969–2001

kvarstående neurologiska och neuropsykiatriska funktionshinder (uppföljningstid åtta respektive två år).

Fall av encefalit/encefalitliknande tillstånd i relation till antalet MPR-vaccinationer

Eftersom huvuddelen av anmälningarna rör MPR-vaccination, har statistik tagits fram om antalet som fått denna vaccination under perioden 1981 (då vaccinet registrerades) t.o.m. år 2001 (Victoria Romanus, Smittskyddsinstitutet, personligt meddelande 2002). Enligt vaccinationsstatistik från barnavårdscentraler har approximativt 1,9 miljoner barn fått MPR-vaccination från ett och ett halvt till tre års ålder (vilket motsvarar 93% av barnen i de aktuella årskullarna). Statistik från skolhälsovården visar att ca 2,0 miljoner elever blivit vaccinerade i årskurs sex (motsvarande 93% av populationen tolvåringar); därav 1,0 miljoner barn som har fått två vaccindoser (d.v.s. de barn som också fått vaccination vid 18 månaders ålder). Under perioden 1981 till 2001 har det således givits totalt 3,9 miljoner vaccindoser till 2,9 miljoner svenska barn. Encefalit eller encefalitliknande reaktion, som möjligen kan ha samband med MPR-vaccinationen, har rapporterats hos 24 personer, vilket motsvarar sex till sju personer per miljon vaccindoser, därav färre än ett fall per miljon som fått bestående men.

Diskussion

Reaktioner på vaccinationer kan vara *ogynnsamma* men ändå *förväntade* eller naturliga. Exempelvis ger vaccination mot mässling (med levande försvagat virus) av icke-immun person måttlig till hög feber hos upp till 5%; utslag och konjunktivit rapporteras också (19). Feberkramp förekommer, risk 1 på 3 000 doser enligt studie från Storbritannien (8).

De *allvarliga* ogynnsamma bieffekterna är oftast *oväntade eller mycket sällsynta*. Dit hör *encefaliterna*. En känd cerebral komplikation till smittkoppsvaccination var s.k. post-vaccinia-encefalopati (sammanställning i Eggers, 1976 (7)). Studier av mässlingsvaccination har givit skilda resultat; i två olika studier fann man ingen ökad risk för encefalopati efter mässlingsvaccination (1,14) medan Weibel et al (26) kom till annat resultat; vid genomgång av fall som anmälts till vaccinskadeprogram i USA kunde man identifiera 48 barn som utvecklat encefalopati (utan annan säkerställd genes) inom 15 dagar efter första

dosen mässlingsvaccin; symtomen debuterade dag åtta till nio efter vaccinationen så ofta att det inte bara kunde vara slumpmässigt, därför troligt med samband. Det är biologiskt möjligt att det kan finnas samband mellan mässlingsvaccination och SSPE eller SSPE-liknande sjukdom, men risken för SSPE efter vaccination måste trots allt vara avsevärt mindre än efter naturlig mässling; incidensen av SSPE har minskat påtagligt i länder som infört allmän vaccination mot mässling (6).

Andra neurologiska tillstånd med immunologisk bakgrund har rapporterats men ofta är underlaget otillräckligt för att vare sig med säkerhet kunna bekräfta eller avvisa samband med vaccinationen; se exempelvis sammanställning av litteratur kring autoimmunitet och vaccinationer av Shoenfeld och Aron-Maor (21) och kring vaccination mot mässling av Duclos och Ward (6). Studier av *Guillain-Barré* syndrom talar för att ett samband finns med influensavaccination men inte med mässlingsvaccination (18,21,22). I serier av fall med *ADEM* från Indien (15) utgör vaccination mot rabies en vanlig utlösande faktor vid sidan av infektionssjukdomar. Vissa studier har visat på ett misstänkt samband mellan *multipel skleros* (MS) och vaccination mot hepatit B, men i andra studier har detta inte gått att få fram. Enligt aktuell undersökning från Frankrike kan man inte finna någon ökad risk för återfall i MS efter någon vaccination (se Confavreux et al 2001 även för referenser till litteratur om MS och vaccinationer). Det finns indicier för att MS kan vara en åldersberoende reaktion mot mässling; incidensen MS har dock inte minskat efter att mässlingsvaccination introducerades (21).

En genomgång av *MPR-vaccinationer i Sverige* publicerades 1987 av Taranger och Wiholm. Under perioden 1982-1984 hade totalt 212 rapporter om biverkningar vid MPR-vaccination kommit till biverkningssektionen vid Socialstyrelsen (motsvarande den enhet som idag finns vid Läkemiddelsverket). Försäljningen av vaccin under perioden hade uppgått till nästan 700 000 doser. I 23 fall ansågs samband mellan symptom och vaccination vara osannolikt eller ej bedömbart; 62 anmälningar rörde lätta och förväntade reaktioner, 79 övergående och ej allvarliga symptom (exempelvis feberkramp i 52 fall). Bland de övergående och allvarliga symtomen var 16 hematologiska (trombocytopeni framför allt), 17 neurologiska (inklusive encefalit) och i fem fall anafylaktisk eller annan svår allergisk reaktion. Hos fem individer fanns kvarstående/långvariga symptom (neurologiska i två fall).

En finsk prospektiv studie (18,20) startades samtidigt

Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer under perioden 1969–2001

som MPR introducerades 1982 med vaccination vid 14–18 månaders ålder och vid sex års ålder. Fram till 1996 hade man fått in rapport om 173 potentiellt allvarliga reaktioner, därav 77 neurologiska, efter vaccination med användande av knappt 3 miljoner vaccindoser på 1,8 miljoner personer (vaccinationstäckning runt 95%). Potentiellt allvarlig biverkning definierades som behov av sjukhusvård och/eller ett möjligen livshotande tillstånd och/eller risk för bestående men eller starten på kronisk sjukdom (d.v.s. samma definition som i denna genomgång). Till anmälan bifogades om möjligt två serumprover, tagna med intervall två till tre veckor, för att påvisa andra samtidiga infektioner; alla prover analyserades 1998. Vid bedömning av sannolikheten för samband med vaccinationen användes dessa analysresultat jämte kliniska beskrivningar; kunskap om inkubationsperiodernas längd fanns med vid bedömningen (för mässling åtta till tio dagar, parotit och rubella 16–18 dagar). Bland de neurologiska tillstånden var feberkramp vanligast (52 barn). En annan form av anfall beskrevs hos sju barn (debut av epilepsi eller odefinierat epileptiskt anfall). Encefalit noterades i fyra fall – orsakssamband var troligt för två flickor som fick encefalit nio respektive 13 dagar efter MPR samt för en sex år gammal flicka som fick diagnos ALL 23 dagar efter vaccinationen och fick behandling med immunsuppression; flickan utvecklade svår mässlingencefalopati 54 dagar efter MPR. Det fjärde fallet var en 14 månader gammal pojke som fick herpesencefalit sex dagar efter MPR. Det rapporteras inte något fall av autism, man fann inte heller någon överrepresentation av inflammatorisk tarmsjukdom. Enligt författarna gör klinisk, serologisk och epidemiologisk analys det troligt att faktorer som inte är relaterade till MPR hade varit orsak eller bidragit till sjukdomsbilden i 45% av fallen. Man drar slutsatsen att encefalit efter de naturliga sjukdomarna mässling, klinisk parotit och rubella är långt vanligare än efter vaccination. I Finland beräknas MPR-vaccinationen ha minskat totala antalet encefaliter i befolkningen med 1/3. MPR-vaccinationen har förhindrat ungefär 50 fall av kongenital rubella i Finland.

Vår aktuella genomgång av anmälningar om misstänkt encefalit stämmer med bilden från tidigare studier – encefalit är en ovanlig biverkning till de vaccinationer som ingår i vaccinationsprogrammet i Sverige och det är mycket sällsynt att personer får bestående men. Sex till sju fall av encefalit eller encefalitliknande reaktion per 1 miljon MPR-doser

kan jämföras med det naturliga förloppet vid mässling där frekvensen encefalit beräknas till en till två per 1 000 och många får följsymptom. Skillnaden är så stor att den med säkerhet kvarstår även om det förekommit underreportering av fall med vaccinationskomplikationer.

Det är trots allt viktigt att encefalit finns med i medvetandet kring möjliga komplikationer, bl.a. för att kunna ge tydlig och balanserad information om vaccinationer och för att möta den drabbade individen/familjen med förståelse och adekvat hjälp. Eftersom fastställande av orsakssamband mellan vaccinationer och denna typ av mycket sällsynta biverkningar kräver stora och kostsamma epidemiologiska studier, utgör systemet med spontanrapportering den enda möjligheten till uppföljning och upptäckt av dessa biverkningar.

Viviann Nordin
Barn- och Ungdomssjukhuset,
Universitetssjukhuset i Lund

Kerstin Jansson
Läkemedelsverket

Referenser

1. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Chen R, Glasser J et al. The Vaccine Safety Datalink Group (1997). Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one- to two-year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:500–3.
2. Böttiger M, Forsgren M. Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine* 1997;15:1538–44.
3. Böttiger M, Mellin P, Romanus V, Söderström H, Wesslén T, von Zeipel G. Epidemiologin kring ett poliofall i Sverige. *Läkartidningen* 1979;76:30–4.
4. Böttiger M, Christensson B, Romanus V, Taranger J, Strandell A. Swedish experience of two dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps and rubella. *Brit Med J* 1987;295:1264–7.
5. Cronin M. Measles outbreak, Dublin, 2000. *Epi-Insight* 2000;1:2–3.
6. Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines. A review of adverse events. *Drug Safety* 1998;19:435–54.
7. Eggers C. Autistische syndrom (Kanner) und pockenschutzimpfung. *Klin Pädiat* 1976; 188:172–80.
8. Farrington P, Pugh S, Colville A et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 1995;345:567–9.

Anmälningar om encefalit som misstänkt biverkning till vaccinationer under perioden 1969–2001

9. Frey TK. Neurological aspects of rubella virus infection. *Intervirology* 1997;40:167–75.
10. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ* 1999;77:3–14.
11. Garpenholt Ö, Hugosson S, Fredlund H, Giesecke J, Olcén P. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* type b during the first six years of general vaccination of Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:471–4.
12. Hardy IRS, Dittmann S et al. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. *Lancet* 1996;347:1739–44.
13. Miller DL. Frequency of complications of measles, 1963. *Brit Med J* 1964;2:75–8.
14. Miller E, Waight P, Gay N, Ramsay M, Vurdien J, Morgan-Capner P et al. The epidemiology of rubella in England and Wales before and after the 1994 measles and rubella vaccination campaign: fourth joint report from the PHLS and the National Congenital Rubella Surveillance Programme. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997 Feb 7;7(2):R26–32. Related Articles, Links.
15. Murthy JM, Yangala R, Meena AK, Reddy JJ. Clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study of acute disseminated encephalomyelitis. *J Assoc Physicians India* 1999;47:280–3.
16. Norrby R. Polyradikulit i anslutning till vaccination mot morbilli, parotit och rubella. *Läkartidningen* 1984;81:1636–7.
17. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJT, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19:1127–4.
18. Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Junttila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barre syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr* 2001; 138:250–4.
19. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *Lancet* 1986;i:939–42.
20. Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998;351:1327–8.
21. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity – ‘vaccinosis’: a dangerous liaison? *Journal of Autoimmunity* 2000;14:1–10.
22. da Silveira CM, Salisbury DM, de Quadros CA. Measles vaccination and Gullain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:14–6.
23. van Steenbergen J. Measles in the Netherlands: update. *Eurosurveillance* 2000;1:106.
24. Stohlman SA, Hinton DR. Viral induced demyelination. *Brain Pathol* 2001;11:92–106.
25. Taranger J, Wiholm B-E. Litet antal biverkningar rapporterade efter vaccination mot mässling-påssjuka-röda hund. *Läkartidningen* 1987;84:948–50.
26. Weibel RE, Caserta V, Benor DE et al. Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation program. *Pediatrics* 1998;101:383–7.
27. *Eurosurveillance Weekly*, Volume 6, Issue 26 (1 July 2002).

LÄKEMEDELSMONOGRAFIER

Arcoxia (etoricoxib)

ATC-kod: M01AH

Tabletter 60, 90, 120 mg

Merck Sharp & Dohme BV

SAMMANFATTNING

Arcoxia (etoricoxib) är ett nytt NSAID inom gruppen coxiber. Det har godkänts för symtomatisk lindring av artros och ledgångsreumatism (RA) samt smärta och inflammation vid giktartrit.

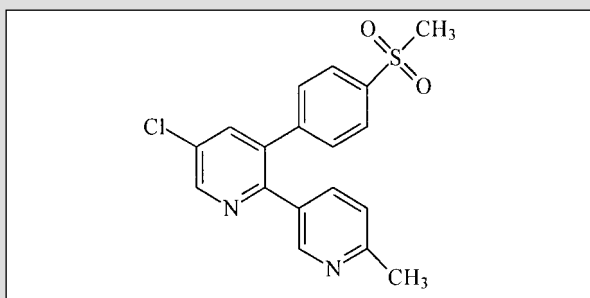
I de kliniska studier som ligger till grund för godkännandet av indikationen artros har fyra studier utförts där etoricoxib 60 mg jämförts med placebo och naproxen 1000 mg/dag. Studierna varade upp till 52 veckor. Effekt och säkerhet av etoricoxib var väsentligen jämförbar med naproxen. Vid RA har två studier genomförts där etoricoxib 90 mg/dag jämfördes med placebo och naproxen 1000 mg/dag. Studierna redovisade tolvveckorsdata men de uppföljande resultaten från ytterligare 40 veckor har ännu ej redovisats. Effekten vid tolv veckor var statistiskt överlägsen placebo och bedömdes totalt sett jämförbar med den som uppnåddes med naproxen.

Symtomlindring vid giktartrit har studerats hos 150 patienter under åtta dagar där halva gruppen fick etoricoxib 120 mg/dag och den andra halvan fick indometacin 150 mg/dag. Den symtomlindrande effekten över åtta dagar var jämförbar mellan preparaten. Även andra indikationer har studerats (lindring av kronisk muskuloskelettal smärta, lindring av akut smärta efter dental kirurgi, samt primär dysmenorré) men vann inte stöd i den ömsesidiga godkännandeprocessen.

Säkerhetsmässigt har cirka 4800 patienter behandlats med etoricoxib under varierande tidsperioder.

Godkännandedatum den 1 juli 2002 (ömsesidig procedur).

VERKSAM BESTÅNDSDEL



Den aktiva beståndsdel etoricoxib är strukturellt besläktad med substans rofecoxib som används för symtomlindring vid behandling av artros eller reumatoid artrit hos vuxna. Substansen är svårlöslig i vatten vid neutrala pH-värden (6,0) men den är lättlöslig vid sura lösningar. Etoricoxib har inga asymmetriska kol.

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Arcoxia är ytterligare ett NSAID inom coxibgruppen och bedöms likvärdigt med de tidigare godkända alternativen.

LITTERATUR

1. Matsumoto et al. J Rheum 2002;29:81623–30.
2. Collantes et al. BMC Family Practice 2002;3:10.
3. Leung et al. Cur Med Res and Opinion 2002;18: 49–58.
4. Schumacher et al. BMJ 2002;324:1488–92.

Arcoxia (etoricoxib)

Nedan redovisas frekvensen av några vanliga biverkningar efter användning av etoricoxib under tolv veckor:

	Placebo	Eto-60 mg	Eto-90 mg	Naproxen 1000 mg
Totalantalet patienter vid tolv veckor	1 011	658	889	790
Andel rapporterade biverkningar (%)	43,8	59,6	49,3	55,9
Buksmärta	1,7	1,5	1,7	3,5
Underbensödem	1,9	3,2	1,3	2,3
Diarré	4,0	4,1	4,9	2,8
Dyspepsi	1,4	1,7	2,0	4,1
Obehag från epigastriet	1,7	2,6	1,6	3,8
Illamående	2,6	4,0	3,1	4,1
Kräkningar	1,0	1,4	1,0	1,1

Biverkningar av särskilt intresse:

	Placebo (%)	Eto-60 mg (%)	Eto-90 mg (%)	Naproxen 1000 mg (%)
Ödem	2,08	3,95	2,92	2,91
Hypertension	1,98	4,71	4,50	3,54
Hjärtsvikt	0	0,15	0,22	0,13
Allvarliga biverkningar	0,7	1,7	1,9	1,6
Studieavbrott pga. biverkningar	4,2	7,3	5,1	7,2

Biverkningar från olika organsystem, ettårsdata:

	Eto-30 mg	Eto-60 mg	Eto-90 mg	Eto-120 mg	Naproxen 1000 mg
Totalantal patienter (n)	55	568	246	120	439
% biverkningar totalt	78,2	78,7	78,9	72,5	83,1
Hematopoes	0	1,1	1,2	5,8	1,6
Hepatobiliära	0	1,2	0,8	2,5	0,7
Hud	14,5	13,9	15,4	11,7	11,8
Kardiovaskulära (fr.a. hypertoni)	16,4	19,0	16,7	16,7	15,0
Matsmältningskanalen	36,4	30,6	35,0	34,2	42,8
Duodenalulcus	0	0,2	0	0,8	0,7
Ventrikelulcus	0	0,4	0,8	1,7	2,1
Nervsystemet	21,8	14,4	14,2	22,5	12,5
Psykiatriska	1,8	4,2	2,0	5,0	5,0

Aurizon vet.(marbofloxacin 3 mg, klotrimazol 10 mg och dexametason-acetat 0,9 mg/g)

ATC-kod: QS02C

Örondroppar, suspension

Vetoquinol S.A.

SAMMANFATTNING

Aurizon vet. örondroppar är en kombinationsprodukt innehållande marbofloxacin, klotrimazol och dexametason. Den är avsedd för behandling av extern otit hos hund orsakad marbofloxacin känsliga stammar av *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* och *Proteus mirabilis* vid samtidig förekomst av jästsvamp (*Malassezia pachydermatis*).

Kinetikstudier visar, att efter daglig lokal administrering av rekommenderad dos av Aurizon vet. ökar plasmakoncentrationen av marbofloxacin successivt upp till 14 dagar (C_{max} 0,06 µg/ml). Koncentrationen av dexametason ökar under sju dygn varefter nivån successivt sjunker för att vid 21 dygn ligga under detektionsgränsen. Endast marginell absorption av klotrimazol förekommer. Sammansättningen och doseringsregimen för Aurizon vet. har fastställts med utgångspunkt från MIC- och MBC-värdena för ovan angivna patogena mikroorganismer. Örondropparna appliceras i infekterat öra en gång dagligen under sju till 14 dagar. I en internationell, randomiserad, blind multicenterstudie (15 kliniker) omfattande 140 hundar, jämfördes effekten av Aurizon vet. med den av Surolan vet. (miconazol – polymyxin B – prednisolon) vid behandling av extern otit under 7-14 dagar. Baserat på klinisk utvärdering blev 52% respektive 43% av djuren i test- respektive kontrollgrupp botade. Inkluderas även djur som visat klar förbättring blir motsvarande siffror 95% respektive 84%.

Hundar med trumhinneperforation och dräktiga tikar skall ej behandlas.

Godkännandedatum den 5 april 2002 (ömsesidig procedur).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Effekten av Aurizon vet. förefaller vara jämförbar med tidigare godkända alternativ. Mot bakgrund av risken för uppkomst av kinolonresistens bör Aurizon vet. inte betraktas som ett förstahandspreparat vid externa otiter hos hund.

Concerta (metylfenidathydroklorid)

ATC-kod: N06BA04

Depottablett, 18 mg, 36 mg och 54 mg

Jansen-Cilag AB

SAMMANFATTNING

Det råder i dag konsensus om att centralstimulerande (CS) läkemedel är förstahandsval då farmakologisk behandling av Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) är indicerad. Concerta, vars aktiva substans är metylfenidat, är det första CS-läkemedlet som godkänts för marknadsföring i Sverige på denna indikation. Fram tills nu har metylfenidat endast kunnat förskrivas på licens.

Ett problem vid behandling med metylfenidat i konventionell farmaceutisk beredning har varit läkemedlets korta verkningsstid (fyra timmar). Concerta är en depottablett som möjliggör behandling med endast en dos på morgonen.

Godkännandet av Concerta baseras dels på publicerade studier avseende metylfenidat som substans men stöds även av tre produktspecifika effektstudier, där en signifikant bättring av patienternas uppmärksamhetsstörningar kunde påvisas jämfört med placebo. Säkerhetsdata visar de för metylfenidat redan väl bekanta biverkningarna som huvudvärk, sömnstörningar och viktreduktion. En kliniskt relevant skillnad i biverkningsspektrum eller biverkningsfrekvens mellan metylfenidat i konventionell tablettform och Concerta kunde inte påvisas.

Den godkända indikationstexten betonar att inte alla barn med ADHD behöver farmakologisk behandling. Om behandling med Concerta är indicerad, skall denna ingå som en del i ett behandlingsprogram som innefattar såväl psykologiskt som socialt stöd till barnet och dess familj samt pedagogiska insatser i skolan.

Av hänsyn till de risker för missbruk som föreligger med en ökad tillgänglighet av centralstimulerande medel i samhället begränsas förskrivningsrätten till specialister i barn och ungdomspsykiatri samt barn- och ungdomsneurologi med habilitering genom *Läkemedelsverkets föreskrifter om förordnande av narkotikaklassade läkemedel för behandling av ADHD hos barn och ungdomar* (LVFS 2002:7). Läkemedelsverket kan efter särskild prövning medge förskrivningsrätt även till läkare med annan specialistkompetens.

Godkännandedatum 1 nov 2002 (ömsesidig procedur).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Concerta är det första godkända centralstimulerande läkemedlet för behandling av Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) i Sverige. En fördel är att läkemedlet kan ges en gång dagligen dock kan möjligheten att finjustera dosen vara begränsad.

VERKSAM BESTÅNDSDEL

Metylfenidathydroklorid

INDIKATIONER

Concerta är indicerat som en del i det totala behandlingsprogrammet för ADHD hos barn (över

sex år) och tonåringar, då endast stödåtgärder visat sig vara otillräckligt. Diagnos skall ställas enligt kriterierna i DSM-IV eller riktlinjerna i ICD-10 och skall grundas på en fullständig anamnes och utvärdering av patienten. Den specifika etiologin bakom detta syndrom är okänd och diagnostiskt test saknas. Adekvat diagnos kräver såväl medicinska som specialpsykologiska, utbildningsmässiga och sociala insatser. Syndromet kan förekomma både med och utan inlärningssvårigheter.

Läkemedelsbehandling krävs inte alltid för barn med detta syndrom. Behandling med Concerta är därför inte indicerat för alla barn med ADHD. Beslutet att använda läkemedlet måste grundas på en mycket noggrann bedömning av svårighetsgrad och kronicitet på barnets symtom i förhållande till barnets ålder.

Behandling med Concerta skall begränsas till patienter som kräver ett läkemedel vars effekt varar hela dagen och fram till kvällen, då tabletten intas på morgonen. Ett fullständigt behandlingsprogram för behandling av patienter med ADHD skall också innefatta andra åtgärder (psykologiska, utbildningsmässiga och sociala). Centralstimulantia är inte avsedda för användning hos patienter vars symtom är sekundära till miljöfaktorer och/eller andra primära psykiska sjukdomar, inklusive psykos. Lämplig skolform är av största vikt och psykosocial intervention är ofta till stor nytta.

DOSERING

18–54 mg som engångsdos på morgonen

Doseringen är individuell.

KLINIK

Bakgrund

Centralstimulerande läkemedel (CS) har internationellt i många år använts för behandling av ADHD och det råder idag konsensus om att CS är förstahandsmedel vid farmakologisk behandling av detta tillstånd (1). I Sverige där förskrivningen är förhållandevis begränsad, har de centralstimulerande läkemedlen dextroamfetamin, amfetamin och metylfenidat, varit tillgängliga via licensförskrivning. Verkningsmekanismen vid ADHD är inte fullständigt klarlagt men effekten är sannolikt knuten till påverkan på dopaminerg och noradrenerg neurotransmission i centrala nervsystemet. Metylfenidat höjer koncentrationen av dopamin och noradrenalin i synapserna. Ett stort antal korttidsstudier har visat god terapeutisk effekt av CS på koncentrationsförmåga, överaktivitet och impulsivitet och skillnaderna mellan de olika CS-medlen är små. Långtidsstudier är sparsamma men dessa ger visst stöd för kvarstående positiva effekter även efter ett till två års behandling.

Klinisk effekt

Den kliniska effekten av metylfenidat vid behandling av ADHD får anses vara etablerad. Godkännandet baseras därmed huvudsakligen på publicerade studier. Företaget har som ytterligare stöd för ansökan även sänt in produktspecifika studier, varav de pivotala studierna sammanfattande refereras nedan.

Tre randomiserade, dubbelblinda studier redovisas, varav en multicenterstudie, omfattande cirka 440 barn (2–4). Den primära utvärderingsvariabeln var i alla studierna IOWA Conners ouppmärksamhets/överaktivitets skala. Skalan har ett maximalvärde på 30 poäng, motsvarande sämsta möjliga kontroll över ADHD-symtomen. I studierna jämfördes Concerta i endos (18 mg, 36 mg eller 54 mg) med metylfenidat som konventionell tablett tre gånger dagligen (5 mg, 10 mg eller 15 mg) och placebo. Endast patienter som tidigare visat effekt på sedvanlig metylfenidatbehandling och som behandlats minst fyra veckor inkluderades. Två av studierna var trevägs cross-overstudier med en duration om sex dagar per period och med en dags wash-out mellan perioderna. Den tredje studien var en parallellgruppsstudie med en duration av 27 dagar. Samtliga studier visade en signifikant lägre symtompöng med de aktiva behandlingarna jämfört med placebo. Resultatet av 27-dagarsstudien framgår av tabell I.

Genom att endast barn, som tidigare svarat på metylfenidatbehandling i konventionell tablettform randomiserades, framstår sannolikt en större effekt gentemot placebo än vad som skulle vara fallet i en tidigare obehandlad population.

Farmakologisk behandling skall ses som en del i ett större behandlingsprogram som innefattar psykologiskt och socialt stöd till barnet och dess familj samt pedagogiska insatser. Det finns stöd i litteraturen för att ett samtidigt väl strukturerat beteendeterapeutiskt behandlingsprogram är av värde vid farmakologisk behandling med centralstimulerande medel.

Tabell I. IOWA Conners In attention/overactivity subscale – slutpoäng dag 27

Jämförelse	Concerta	Jämförelsepreparat	Skillnad (95% konfidensintervall)	p-värde
Concerta-placebo	5,98 (n=90)	9,77 (n=81)	-3,79(-5,03, -2,56)	<i>Mindre än 0,001</i>
Concerta – Ritalin IR	5,98 (n=90)	6,35 (n=97)	-0,38 (-1,57, 0,82)	0,539

FARMAKOKINETIK

Concerta är en depåberedning med ett yttre lager från vilket metylfenidat frisätts snabbt och en kärna med en långsammare frisättningsmekanism via ett osmotiskt system (OROS). Det leder till en plasmakoncentrationsprofil med en initial peak och sedan en långsam ökning till C_{max} , som nås efter sex till åtta timmar. En depåtablett om 18 mg per dag ger ungefär samma totalexponering som konventionella tabletter med normal frisättning givna som 5 mg tre gånger per dag under den vakna perioden av dygnet.

Metylfenidat är ett racemat där D-formen antas vara den farmakologiskt aktiva isomeren. Farmakokinetiken för D-metylfenidat är linjär inom dosområdet 18–54 mg och förändras inte vid upprepad dosering. Vid peroralt intag absorberas metylfenidat snabbt och fullständigt, men pga en första passageeffekt är biotillgängligheten endast 10–50%. Metylfenidat metaboliseras främst via esteraser till den inaktiva metaboliten alfa-fenyl-metylfenidat (PPA). Större delen av en given dos utsöndras i urin, huvudsakligen som PPA. Halveringstiden för metylfenidat i plasma är cirka 3,5 timmar.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner:

Metylfenidat skall ej ges samtidigt som eller inom två veckor efter behandling med MAO-hämmare pga risken för hypertensiva kriser. Metylfenidat skall ges med försiktighet tillsammans med andra läkemedel som kan ha en blodtryckshöjande effekt. Alkohol kan ge ökad risk för CNS-biverkningar.

Farmakokinetiska interaktioner:

Eftersom metylfenidat huvudsakligen metaboliseras via esterhydrolys bedöms risken vara låg för att läkemedel som hämmar eller inducerar cytokrom P450 ska ge förhöjda eller sänkta plasmakoncentrationer av metylfenidat. Metylfenidats eventuella effekt på farmakokinetiken av andra läkemedel är ofullständigt utredd.

SÄKERHETSVÄRDERING

Säkerhetsprofilen för korttidsbehandling med metylfenidat är väl beskriven. Bibliografiska data från de senaste 30 åren stöder ansökan. Stora långtidsstudier saknas dock fortfarande, speciellt med fokus på eventuell påverkan på utvecklingen av endokrina och cerebrala funktioner. I ansökan har

säkerheten av Concerta dokumenterats med produktspecifika säkerhetsdata omfattande 755 individer, 469 patienter i åldrarna 5–13 år och 286 friska försökspersoner (5).

Vid datainsamlingstidpunkten hade 385 patienter genomgått en 9–12 månaders behandling.

I de tre kontrollerade effektstudierna rapporterades åtminstone en biverkan hos 38% av patienterna som fick Concerta, 46% av patienterna som fick metylfenidat i konventionell tablettform tre doser dagligen respektive 36% av patienterna som fick placebo.

Den vanligaste rapporterade biverkningen av Concerta i säkerhetsuppföljningen var huvudvärk (32,4%), följd av luftvägsinfektioner (29,6%), magsmärtor (17,7%), sömnsvårigheter (15,1%) och vikt-reduktion (aptitförlust) 14,3%. Biverkningarna klassificerades som milda eller måttliga i alla utom sju fall. Ett fall vardera av tics, illamående och känslomässig labilitet, som bedömts som allvarliga, rapporterades. En sedan tidigare känd biverkan av metylfenidat är takykardi och blodtrycksstegring. Dessa biverkningar noterades även i säkerhetsstudierna men förändringarna var små och icke kliniskt signifikanta. 6,4 procent av patienterna avbröt sin behandling pga biverkningar. Vanligaste orsaken till behandlingsavbrott var tics vilket rapporterades av åtta patienter (1,7%). Biverkningsfrekvensen liknar den som rapporterats vid behandling med metylfenidat med omedelbar frisättning i dosering tre gånger per dag.

De rapporterade biverkningarna kommer troligtvis visa sig vara högre i frekvens i en obehandlad patientpopulation eftersom en stor del av patienterna redan varit stabilt inställda på metylfenidatbehandling i konventionell tablettform.

Då Concerta kan ges en gång dagligen i hemmet torde risken för spridning ut i samhället begränsas. Den långsamma frisättningen av metylfenidat bör också innebära att läkemedlet är mindre attraktivt i missbrukssammanhang.

Det bör påpekas att Concerta-tabletten innehåller en plastmatris, som inte bryts ned i matsmältningsskanalen och utsöndras oförändrad med avföringen. Försiktighet bör därför iakttagas vid behandling av patienter med stenoserande processer i mag-tarm kanalen.

LITTERATUR

1. Socialstyrelsens kunskapsdokument "ADHD hos barn och vuxna".

2. Av företaget inlämnat, ej publicerat material.
3. Pelham William E et al. Once a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings, Pediatrics Vol 107, No. June 2001.
4. Wolraich MD, Laruence L et al, Randomized, Controlled Trial of OROS, Methylphenidate Once a Day in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Pediatrics Vol 108 No 4 October 2001.
5. Av företaget inlämnat, ej publicerat material.

Evra (etinylestradiol och norelgestromin)

ATC-kod G03AA

Transdermalt depotplåster (0,75 mg, 6 mg)

Janssen Cilag International NV

SAMMANFATTNING

Evra är ett transdermalt depotplåster som innehåller östrogenet etinylestradiol och gestagenet norelgestromin och är avsett som preventivmedel för kvinnor. I jämförande studier med orala kombinerade p-piller av två typer, omfattande cirka 2900 kvinnor som behandlats i 6–13 cykler var graviditetsutfallet väsentligen detsamma för de tre preventivmetoderna. Inga fördelar har påvisats avseende biverkningar eller behandlingsavbrott. Compliance kan vara något bättre än med orala kombinerade p-piller.

Resthalten av etinylestradiol i använda plåster är hög. För att undvika negativa miljöeffekter finns därför särskilda hanteringsföreskrifter för använda plåster.

Godkännandedatum den 22 augusti 2002 (EU-kommissionen).

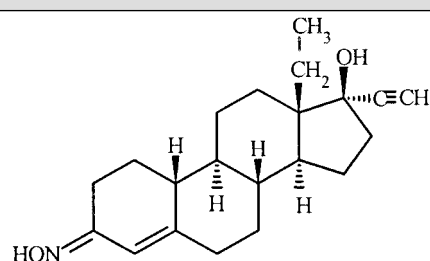
LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Evra utgör ett nytt administrationssätt för kombinerad hormonell antikonception hos kvinnor. Inga säkra terapeutiska, säkerhetsmässiga eller andra patientfördelar jämfört med orala kombinerade p-piller har påvisats. Eftersom risken för venös tromboembolism är okänd för Evra bör det inte vara ett förstahandsalternativ för nya användare av kombinerade hormonella preventivmedel. P.g.a. den stora mängden etinylestradiol i Evra medför felaktig hantering av överblivna plåster större hormonell miljöbelastning än kombinerade oral p-piller.

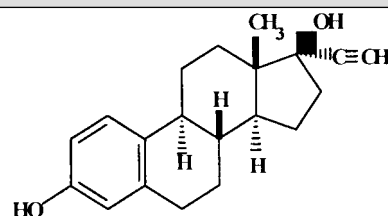
VERKSAM BESTÅNDSDEL

De aktiva beståndsdelarna i Evra är etinylestradiol och norelgestromin.

Substansen norelgestromin är nästan olöslig i vatten men lättlöslig i etanol och koncentrerad ättiksyra. Substansen uppvisar polymorfism.



Norelgestromin



Etinylestradiol

Substansen etinylestradiol är nästan olöslig i vatten men lättlöslig i etanol. Den löses upp i utspädda alkaliska lösningar. Substansen uppvisar polymorfism.

TERAPEUTISKA INDIKATIONER

Preventivmedel för kvinnor. Säkerheten och effektiviteten har fastställts för kvinnor mellan 18–45 år.

KLINIK

Evra är det första kombinerade hormonella anti-konceptionsmedlet för kvinnor som utgörs av ett depotplåster för transdermal tillförsel. Varje plåster innehåller 0,75 mg etinylestradiol (EE) och 6 mg norelgestromin (NGMN). Plåstret avger cirka 20 mikrogram EE och 150 mikrogram NGMN till systemcirkulationen per dygn. Dosrekommendationen är ett plåster per vecka i tre konsekutiva veckor följt av en plåsterfri vecka. Etinylestradiol är den välkända östrogenkomponenten i nästan alla kombinerade orala p-piller. NGMN är primärmetabolit till gestagenet norgestimat som ingår i det kombinerade p-pillret Cilest.

KLINISK EFFEKT

Den kontraceptiva effekten av Evra har studerats i en jämförande studie mot Mercilon som omfattade 1 487 kvinnor, en mot Trinordiol i vilken inkluderades 1 415 kvinnor. I en tredje studie (3), som var okontrollerad, inkluderades 1664 kvinnor. I de tre studierna behandlades en tredjedel av kvinnorna i tretton cykler medan två tredjedelar behandlas i sex cykler. Det totala antalet graviditeter hos de 3 319 kvinnor (22 155 cykler) som behandlades med Evra i de tre studierna var femton. Fem (33%) av dessa graviditeter inträffade hos kvinnor med en kroppsvikt på 90 kg eller högre trots att de utgjorde endast mindre än 3% av studiepopulationen. Pearl-index för Evra var 0,88 (95%-konfidensintervall, CI, 0,43–1,32). Pearl-index för Mercilon var 0,56 (95% CI 0–1,33). Motsvarande tal för Trinordiol var 2,18 (95% CI 0,57–3,8).

SÄKERHET

Mycket vanliga (över 10%) biverkningar med Evra var bröstsymtom, huvudvärk, lokala reaktioner och illamående. Bröstsymtom rapporterades hos 22% av kvinnorna som behandlades med Evra jämfört med 6 till 9% av kvinnorna som behandlades med de orala kombinerade p-pillren. Bröstsymtom var milda till måttliga i intensitet och förekom huvudsakligen under första cykeln och antalet rapporter

minskade med tiden. I övrigt liknade biverkningsbildningen hos kombinerade p-piller.

Storleken på genomförda studier tillåter inte slutsatser avseende risken för venös tromboembolism. Evra bör därför inte vara ett förstahandsalternativ för nya användare av kombinerade hormonella preventivmedel.

STUDIEAVBROTT OCH COMPLIANCE

I den jämförande studien mot Mercilon avbröt 19,9% av kvinnorna i Evragruppen och 14,5% i Mercilongruppen behandlingen. I den jämförande studien mot Trinordiol var motsvarande tal 29,6 respektive 24,3%. Andelen cykler med fullständig compliance var 89% för Evra i den jämförande studien mot Trinordiol (78%), ($p < 0,001$) och i den jämförande studien mot Mercilon 91% respektive 88% (ns).

MILJÖASPEKTER

Ungefär 600 mikrogram EE (cirka 80% av det totala plåsterinnehållet) finns kvar i Evraplåstren då de avlägsnas från huden. Om använda plåster spolans ner i toaletten kan relativt stora mängder etinylestradiol spridas via avloppsvattnet till miljön med negativa miljöeffekter. Använda och överblivna plåster ska kasseras som brännbara sopor eller återlämnas till Apoteket för destruktion.

LITTERATUR

1. Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, Shangold GA, Creasy GW, Fisher AC. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril.* 2002 Feb;77(2 Suppl 2):S27–31.
2. Sibai BM, Odland V, Meador ML, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril.* 2002 Feb;77(2 Suppl 2):S19–26.
3. Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril.* 2002 Feb;77(2 Suppl 2):S13–8.
4. Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, Shangold GA, Creasy GW, Fisher AC. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril.* 2002 Feb;77(2 Suppl 2):S27–31.

Kineret (anakinra)

ATC-kod: L04A A14

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 100 mg

Amgen Europe. B.V.

SAMMANFATTNING

Kineret (anakinra) är en interleukin-1 receptorantagonist och tillhör gruppen av sjukdomsmodifierande substanser. Den är centralt godkänd för behandling av RA (ledgångsreumatism) i kombination med metotrexat hos patienter där metotrexat ej fungerat tillfredsställande i monoterapi. Man ser en tilläggs effekt till metotrexat hos de patienter som ej haft tillräcklig effekt av detta i monoterapi. Säkerhetsmässigt har de vanligaste biverkningarna i studierna varit milda hudbiverkningar men en eventuell ökad infektionsrisk bör uppmärksammas. De studier som ligger till grund för godkännandet har otillräcklig duration för att bedöma risk för malignitetsutveckling.

Godkännandedatum den 8 mars 2002 (EU-kommissionen via central procedur).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Kineret är ett medel för behandling av reumatoid artrit där en måttlig additiv effekt till metotrexat har visats hos patienter med otillräcklig effekt av enbart metotrexat. Tilläggs effekten av Kineret tycks mindre än den som uppnås med anti-TNF preparat, men direkta jämförande studier saknas. Erfarenheten är hittills begränsad men möjligen kan den korta halveringstiden bidra till ett mer hanterbart biverkningsmönster.

VERKSAM BESTÅNDSDEL

Anakinra, den aktiva beståndsdel, är en rekombinant form av human interleukin-1 receptorantagonist som tillverkas genom rekombinant DNA-teknik och i *E. coli*.

INDIKATIONER

Kineret är indicerad i kombination med metotrexat för behandling av symtom hos patienter med reumatoid artrit som svarar otillräckligt på behandling med enbart metotrexat.

DOSERING

100 mg ges subkutant dagligen och vid ungefär samma tidpunkt på dygnet.

KLINIK

Bakgrund

Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom som kan involvera alla leder samt även muskler och inre organsystem. Allvarlighetsgraden varierar kraftigt från patient till patient men kan i vissa fall ge en mycket svårbehandlad sjukdom där alternativ behövs i behandlingsarsenalen. På senare tid har nya behandlingsalternativ utvecklats och där är cytokinernas roll i sjukdomsbilden av speciellt intresse. Anakinra blockerar effekten av interleukin-1 som liksom TNF-alfa utgör två viktiga mediatorer i inflammationsprocessen vid RA. TNF-alfa blockerare har tidigare godkänts som läkemedel för inflammationshämmning vid RA.

Interleukin-1 är involverat i bl.a. synovial inflammation, proliferation av synoviocyter, broskdegeneration och skeletterosion vid RA.

Klinisk effekt

Den dokumentation som ligger till grund för godkännandet av Anakinra innehåller två placebokontrollerade, pivotala studier på 891 patienter, samt en dubbelblind förlängningsstudie. I den ena studien gavs Anakinra som monoterapi under 24 veckor med förlängning 52 veckor och i den andra tillsammans med metotrexat under 24 veckor (långtidsuppföljning pågår).

I den europeiska monoterapi studien inkluderades

Kineret (anakinra)

patienter med relativt tidig aktiv RA som haft terapivikt vid DMARD-behandling eller ej provat DMARD. Tre olika doser av Anakinra (30, 75, 150 mg/dag sc.) jämfördes mot placebo och utvärdering gjordes med ACR-kriterierna vid 24 veckor. I dess tilläggsstudie fortsatte patienterna som fick aktiv terapi med samma doser, medan placebo-patienterna re-randomiserades till aktiv terapi (tre doser alt.). Fortsatt uppföljning till fyra år pågår.

Kombinationsbehandling med metotrexat (15–25 mg) gavs i den andra studien från USA och Australien. Anakinra gavs i olika doser (0,04–2,0 mg/kg/dag sc. under 24 veckor) och jämfördes med placebo/mtx dvs. patienter med icke tillfredsställande behandlingsresultat med metotrexat. En uppföljande öppen säkerhetsuppföljning (144 veckor) fortsätter på 309 av dessa patienter.

Nedan ses behandlingsresultaten enligt ACR20 i respektive studie. ACR20 motsvarar en 20%-ig förbättring från studiestarten avseende antal ömma leder och svullna leder, och i 3 av 5 av de följande: patientens respektive doktors skattning av sjukdomsaktiviteten, patientens skattning av smärta, HAQ-score (skattning av funktionsförmågan), och CRP.

Kvarstående effekt sågs efter 48 veckor.

FARMAKODYNAMIK OCH FARMAKOKINETIK

Maximal plasmakoncentration uppnåddes efter cirka tre till sju timmar vid subkutan administrering. Halveringstiden var mellan fyra till sex timmar.

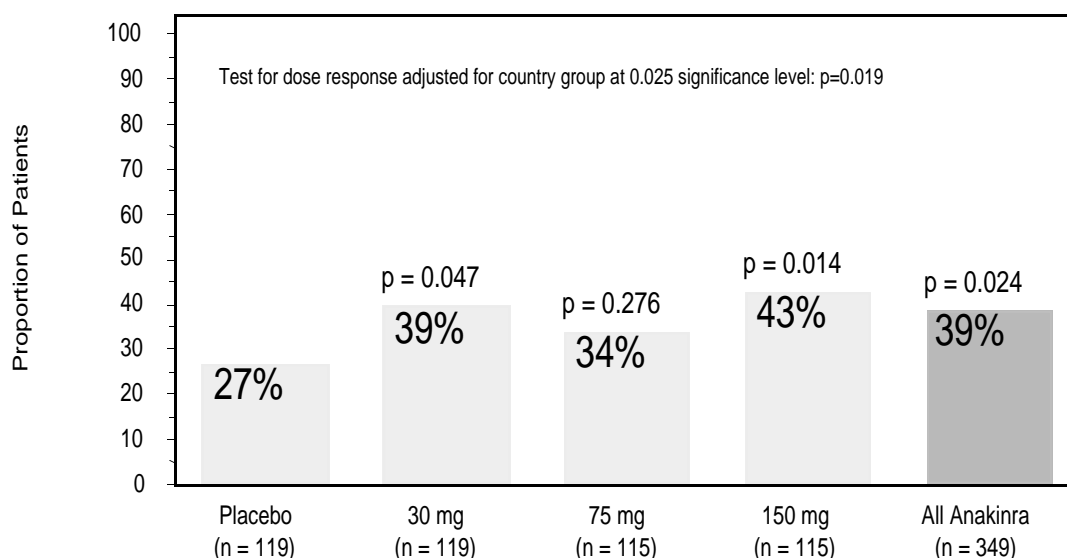
SÄKERHETSVÄRDERING

Säkerheten för Kineret har utvärderats baserat på en integrerad säkerhetsdatabas med 2 606 patienter med RA. 1 812 patienter var exponerade under minst sex månader och 570 exponerades under minst ett år. Av dessa patienter har 1 379 exponerats för en dos som är högre eller motsvarande den rekommenderade dosen (100 mg/dag) under minst sex månader och 237 under minst ett år.

De vanligaste biverkningarna beskrivna i de kliniska studierna är hudreaktioner på platsen för injektionen. De är oftast milda till måttliga och övergående. Andra symtom som var vanligare än med placebo var huvudvärk, neutropeni, magbesvär, allvarliga infektioner och rash. Överkänslighetsreaktioner förekom men ingen anafylaktisk chock.

Leukopeni förekom i studierna, i några fall med

Andel patienter i monoterapistudien som uppnått ACR20-svar* vecka 24

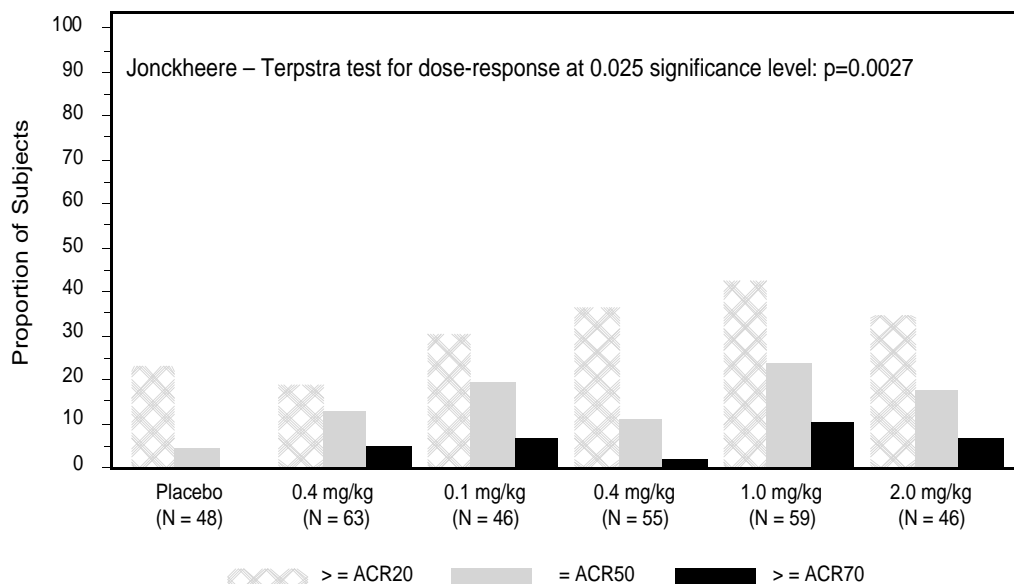


n = Number evaluable patients

p – values correspond to pairwise comparisons between each anakinra dose group and placebo adjusted for country group

* ACR20-svar betyder en 20%-ig förbättring enligt ACR-kriterier (American College of Rheumatism). Den är summationskvot av flera symtom och fynd vid RA:

Andel patienter i kombinationsstudien (metotrexat och Kineret) som enligt ACR-kriterier svarat med ACR 20%, 50%, 70% (procentförbättring) vecka 24



N = Number of evaluable

Intent-to-treat Population (Using Nonresponder Imputation).

Placebogruppen motsvarar patienter som står på enbart metotrexat.

relativt uttalad minskning. Neutropeni uppkom hos 2,5% av de behandlade patienterna. Den var oftast mild och övergående även under fortsatt behandling. Några rapporter med allvarigare neutropeni, i kombination med infektion, sågs dock. Vita blodkroppar ska monitoreras under behandling med Kineret.

Allvarliga infektioner i studiepopulationen uppkom hos 1,8% med en viss ökad risk jämfört med i placebogruppen som hade 0,7%. Utsättning av Kineret och antibiotikaterapi var adekvata åtgärder. Denna ökade infektionsrisk bör uppmärksammas vid förskrivning av medlet liksom med andra immunosuppressiva medel.

De studier som ligger till grund för godkännandet har otillräcklig duration för att kunna bedöma eventuell ökad risk för maligniteter men fortsatt uppföljning och utvärdering är viktig och därför kommer uppföljningsstudier att genomföras.

Neutraliserande antikroppar mot anakinra utvecklades hos få patienter utan tecken på biverkningar eller utebliven effekt och bedömdes därför ej ha någon klinisk betydelse.

Säkerheten i studien med kombinationsbehandling med Kineret och Mtx var jämförbar med Kineret i monoterapi.

LITTERATUR

1. Av företaget inlämnad, ej publicerad dokumentation.
2. Se EPAR (EU-monografin) på EMEAs hemsida.
3. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt M, Moreland L et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist, in Combination With Methotrexate, *Arthritis & Rheumatism*, 2002;46: 614–24.
4. Bresnihan B, Alvaro-Gracia J, Cobby M, Doherty M, Domijan Z, Emery P et al. Treatment Of Rheumatoid Arthritis With Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Arthritis & Rheumatism*, 1998;41:2196–204.
5. Jiang Y, Genant H, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R et al. A Multicenter, Double-Blind, Dose-Ranging, Randomized, Placebo-Controlled Study Of Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist In Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43:1001–9.

Tamiflu (oseltamivir)

ATC-kod: J05AH02

Hård kapsel 75 mg, pulver för oral lösning 12mg/ml

Roche Registration Limited

SAMMANFATTNING

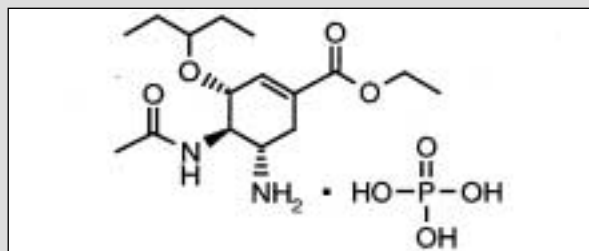
Osetamivir är ett oralt läkemedel för behandling och profylax av influensa A och B hos vuxna och behandling av barn från 1 års ålder. Osetamivir är en selektiv hämmare av enzymet neuraminidas hos influensa A- och B-virus som förhindrar frigörelsen av nybildade viruspartiklar från infekterade celler och virus vidare spridning i luftvägssekret. Terapin måste för att ha effekt påbörjas så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut respektive efter influensaexponering. Kliniska behandlingsstudier hos tidigare friska individer visade att sjukdomsdurationen förkortades med cirka en dag i den influensapositiva populationen och med 0,7 dagar i ITT-populationen. I studier av de medicinska riskgrupperna (äldre personer >65 år och patienter med hjärt- och lungsjukdomar) kunde inga signifikanta effekter uppmätas i mediantiden till symtomlindring medan feberdurationen förkortades med en dag. Begränsade data tyder på att osetamivir har sämre behandlingseffekt på influensa B jämfört med influensa A. Osetamivir givet som postexpositionsprofylax i familjehushåll och som säsongprofylax i samhället resulterade i en skyddseffekt på mellan 70 till 90%. I de kliniska studierna sågs influensa A isolat med nedsatt neuraminidaskänslighet mot osetamivir hos 0,34% av vuxna och 4,5% av barn. Säkerhetsmässigt har gastrointestinala biverkningar, främst som illamående och kräkningar, identifierats. Erfarenheten av medlet är ännu begränsad varför förekomsten av allvarliga biverkningar och resistenssituationen måste hållas under noggrann övervakning. För patienter med riktigt allvarliga underliggande sjukdomar och immunsupprimerade patienter saknas ännu dokumentation.

Godkännandedatum den 20 juni 2002 (EU-kommissionen).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Osetamivir är det andra läkemedlet i klassen neuraminidashämmare som godkänts för behandling av influensa A och B hos vuxna. Tamiflu är även godkänt för behandling av barn samt för profylax till vuxna. En fördel är att medlet kan ges oralt. Den begränsade behandlingseffekten på en dags förkortning av sjukdomen förefaller väsentligen likvärdig med zanamivir. Terapivinsten hos de medicinska riskgrupperna är svårbedömd. Tamiflu är generellt sett inget alternativ till vaccination. Som profylax kan osetamivir i de medicinska riskgrupperna där emot utgöra ett komplement till vaccination i vissa specifika högrisksituationer.

VERKSAM BESTÄNDSDEL



Den aktiva beståndsdel är osetamivir (fri bas), som föreligger som fosfatsalt i produkterna. Saltet är mycket lösligt i vatten och vattenlösningar oberoende av pH (>500 mg/ml). Saltet är något lösligt i etanol, men praktiskt taget olösligt i icke-polära organiska lösningsmedel.

INDIKATIONER

Behandling av influensa hos vuxna och barn ≥ 1 år som uppvisar typiska influensasymtom då influensa cirkulerar i samhället. Effekt har vistats då behandling-

en inlets inom två dagar efter att symtomen uppträtt. Indikationen baseras på kliniska studier av naturligt förekommande influensa där den dominerande infektionen var influensa A.

Profylax av influensa

Postexpositionsprofylax till vuxna och ungdomar ≥ 13 år efter kontakt med ett kliniskt diagnostiserat influensafall, då influensa virus cirkulerar i samhället.

Säsongsprofylax till vuxna och ungdomar ≥ 13 år kan övervägas i exceptionella situationer (t.ex. vid dålig överensstämmelse mellan cirkulerande virus och vaccinstammarna eller vid en pandemi).

Tamiflu är ej en ersättning för influensavaccination

Användningen av antivirala medel för behandling och prevention av influensa bör baseras på officiella rekommendationer med hänsyn tagen till variabiliteten av epidemiologin och sjukdomens påverkan i olika geografiska områden och patientpopulationer.

DOSERING

Behandling av influensa

Behandlingen skall starta så snart som möjligt inom de första två dyggen efter symptomdebut.

Vuxna och ungdomar från 13 års ålder: 75 mg x 2 i 5 dagar

Barn 1–12 års ålder: oral suspension doserat efter kroppsvikt, se tabell

Kroppsvikt	Rekommenderad dos under 5 dagar
≤ 15 kg	30 mg två gånger dagligen
> 15 kg till 23 kg	45 mg två gånger dagligen
> 23 kg till 40 kg	60 mg två gånger dagligen
> 40 kg	75 mg två gånger dagligen

Profylax av influensa

Postexpositionsprofylax till vuxna/ungdomar ≥ 13 år: 75 mg x 1 i minst 7 dagar.

Säsongsprofylax till vuxna/ungdomar ≥ 13 år: 75 mg x 1 upp till 6 veckor.

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance: > 10 ml/min)– ≥ 30 ml/min krävs dosreducering, vid

både behandling (75 mg 1 gång dagligen) och profylax (75 mg varannan dag). Tamiflu rekommenderas ej till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (≥ 10 ml/min) eller till dialyspatienter. Vid nedsatt leverfunktion och till äldre personer (förutom vid tecken på nedsatt njurfunktion) krävs ingen dosjustering.

KLINIK

Bakgrund

Influensavirus är en viktig humanpatogen, som på grund av successiva och smärre förändringar i sina ytantigener varje år orsakar epidemier av varierande omfattning. Med längre intervall och i samband med en omfattande förändring av influensa A-virus uppkommer pandemier med global utbredning. Influenzaepidemierna karakteriseras av en ökad dödlighet som framför allt drabbar individer över 65 år och de med underliggande sjukdomar. Den viktigaste åtgärden för att minska skadeverkningarna av influensa är profylaktisk vaccination av de medicinska riskgrupperna (se Socialstyrelsens rekommendationer om influensavaccination (SOSFS 1997:21)). Antiviral terapi ska endast ses som ett komplement till influensavaccination.

Två klasser av antivirala läkemedel mot influensa med olika verkningsmekanismer finns tillgängliga, M2-blockerare och neuraminidashämmare. Amantadin (Symmetrel, Virofral) har effekt tidigt i virus replikationscykel och blockerar en jonkanalfunktion hos virusprotein M2. Detta protein finns bara hos influensa A virus. På grund av att medlet saknar effekt mot influensa B, ofta är associerat med centralnervösa biverkningar och att resistens snabbt utvecklas, har det endast kommit till mycket begränsad användning. Medlet har avregistrerats i Sverige, men kan fås som *ex tempore* beredning eller på licens.

Neuraminidashämmare fungerar som sialinsyreanaloger och har effekt både mot influensa A och B. Dessa medel inhiberar selektivt virusenzymet neuraminidas, ett ytprotein, som har betydelse sent i den virala replikationscykeln. Vid blockering av enzymet förhindras avspjälkningen av sialinsyran från virusytan och cellmembranet varför de nybildade viruspartiklarna klibbar ihop till stora aggregat och fastnar på den infekterade cellens yta utan möjlighet till vidare spridning. År 1999 godkändes den första neuraminidashämmaren, zanamivir (Relenza), som administreras via oral inhalation.

Oseltamivirfosfat är en etylester och en prodrug

Tamiflu (oseltamivir)

till den aktiva metaboliten oseltamivirkarboxylat med en oral biotillgänglighet på cirka 80%. Medlet kan därigenom ges oralt och finns tillgängligt som kapslar och i suspension. Oseltamivir är en potent hämmare av influensa A neuraminidas med IC_{50} -värden för kliniska isolat på 0,1–1,3 nM. Motsvarande värden för influensa B isolat är 2,6 nM, medan högre värden, med en median på 8,5 nM, har rapporterats i publicerade studier. *In vitro* har oseltamivir visat sig vara aktivt mot alla nio subtyper av influensa A, inklusive ”fågelinfluensan” H5N1. Antiviral aktivitet mot influensa A och B har också dokumenterats i djurmodeller och i experimentella provokationsstudier hos friska volontärer (1–4).

Resistens mot oseltamivir kan utvecklas *in vitro*, men den kliniska betydelsen av dessa resistenta genotyper har ej fastslagits. Inga naturligt resistenta isolat har identifierats. I de kliniska studierna observerades influensa A isolat med nedsatt neuraminidaskänslighet mot oseltamivir hos 0,34% av vuxna och 4,5% av barn. Patienter med resistenta influensa A varianter uppvisade ingen atypisk symtombild eller förlängd virusutsöndring. Inga resistenta influensa B stammar har hittills påvisats. Kliniska data avseende resistensutveckling mot oseltamivir är dock begränsade. Ett internationellt övervakningsnätverk finns i funktion för att noga följa upp eventuell resistensproblematik. Med nuvarande kunskaper bedöms incidensen av resistens mot oseltamivir vara låg.

KLINISK EFFEKT

Oseltamivirs kliniska effekt vid behandling av influensa A och B har utvärderats i behandlingsstudier av barn och vuxna och i profylaxstudier av vuxna. Totalt inkluderades 11 675 patienter i det kliniska programmet varav 7 642 fick oseltamivir och 4 033 fick placebo. Alla effektstudier var randomiserade, placebokontrollerade och dubbelblinda. Fyra studier evaluerade effekt och säkerhet av oseltamivir för influensabehandling av vuxna patienter; två studier hos tidigare friska individer 18–65 år, en hos äldre personer ≥ 65 år och en hos riskpatienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom. Tidigare friska barn 1–13 år och barn med astma utvärderades i två separata studier. Tre provokationsstudier på friska volontärer evaluerade behandlingseffekt och dosrespons av oseltamivir på experimentell influensa A och B infektion (3, 4).

Effekten av oseltamivir för prevention av influensasjukdom studerades i tre randomiserade placebo-

kontrollerade dubbelblinda studier; en evaluerade post-expositionsprofylax i familjehushåll och två studier utvärderade säsongprofylax efter exposition i samhället. Två provokationsstudier utfördes också på friska volontärer som utvärderade profylaxeffekt och dosrespons av oseltamivir på experimentell influensa A och B infektion.

Rekrytering till studierna initierades när influensa började cirkulera i samhället. För inkludering i studierna användes en standardiserad definition av influensaliknande sjukdom baserad på följande kliniska kriterier: 1) feber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (eller $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ hos äldre patienter), 2) minst ett respiratoriskt symptom (hosta, nästäppa eller halsont) och 3) minst ett allmänsymtom (trötthet, frysningar/svettningar, muskelvärk eller huvudvärk). Falldefinitionen hos barn var: 1) feber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ och 2) antingen hosta eller snuva. Den första dosen av studieläkemedlet gavs inom 36–48 timmar efter symtomdebut. Patienterna graderade varje symptom på en fyragradig skala två gånger dagligen och bokförde alla kliniska data på ett dagbokskort. Primär effektvariabel utgjordes av mediantiden till försvinnande av alla sju symtomen: feberkänsla, myalgi, huvudvärk, halsont, hosta, allmän sjukdomskänsla, nästäppa eller rinnande näsa, kvarstående under de följande 24 timmarna. Sekundära effektmått innefattade (reduktion av symtompöng (”allvarlighetsgraden”) och duration av virusutsöndring. Ett flertal tertiära mått evaluerades också.

I profylaxstudierna användes samma definition av influensaliknande sjukdom som i behandlingsstudierna fränsett att kravet på feber var lägre ($\geq 37,2^{\circ}\text{C}$ istället för $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). Den primära effektparametern var incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensa. Barn yngre än 13 år har ej studerats för profylaxindikationen.

Två populationer definierades för effektanalysen, Intention-To-Treat (ITT) och den influensapositiva populationen, varav den senare utgjorde den primära populationen. Influensadiagnosen verifierades med positiv virusodling eller serologiskt med fyrfaldig stegring av antikroppstiter.

Behandling av influensa

Behandling av influensa hos tidigare friska vuxna och ungdomar äldre än 13 år

Två randomiserade placebokontrollerade studier (WV15670 och WV15671) utvärderade oseltamivir i två doser, 75 mgx2 och 150 mgx2, givet under

Tabell: Behandlingseffekt av oseltamivir 75mg x 2 hos influensapositiva vuxna och ungdomar

Studie	Primär effektvariabel	Sekundära effektvariabler			
	Mediantid till symtomlindring (tim)	Tid till afebrilitet (tim)	AUC av totala symtompoäng (tim)	AUC av virus-titrar (log ₁₀ TCID ₅₀ tim/ml)	Duration av virusutsöndring (tim)
WV15670 Placebo (n=161) Oseltamivir (n=158)	116,5	73,5	943,0	130,8	71,0
	87,4	43,6	773,3	78,2	70,2
p-värde	0,0168	0,0018	0,0073	0,0259	ns
Reduktion i dagar	1,2	1,2			
WV15671 Placebo (n=129) Oseltamivir (n=124)	103,3	64,5	962,6	126,7	70,2
	71,5	41,5	597,1	111,4	66,8
p-värde	<0,0001	0,0011	<0,0001	0,2951	0,0332
Reduktion i dagar	1,3	0,96			

fem dagar för behandling av influensa hos tidigare friska vuxna (n = 1 355 patienter) (5, 6). I den primära effektvariabeln hos den influensapositiva populationen reducerade oseltamivir 75 mgx2 jämfört med placebo signifikant mediantiden till symtomlindring med 1,2 dagar (29,1 timmar (95%KI 4,9–55,5); p = 0,017) i den ena studien och med 1,3 dagar (31,8 timmar (95%KI 16,5–50,79) i den andra (se tabell). I ITT-populationen reducerades sjukdomsdurationen endast med 9 timmar i den första studien och med 21 timmar i den andra studien. (Se tabell).

I de enskilda studierna kunde ingen signifikant effekt på incidensen av sekundära komplikationer påvisas i oseltamivirgruppen jämfört med placebo. Den högre dosen 150 mgx2 visades ur effektsynpunkt inte erbjuda några påtagliga fördelar utöver den rekommenderade dosen 75 mgx2.

I en poolad analys av alla influensapositiva vuxna och ungdomar (n=2413) som ingick i behandlingsstudierna reducerades mediandurationen av influensasjukdomen med cirka en dag från 5,2 dagar (95%KI 4,9–5,5 dagar) i placebogrupper till 4,2 dagar (95%KI 4,0–4,4 dagar) (p≤0,0001) i oseltamivirgruppen. Motsvarande effekt i ITT-populationen var lägre, 0,7 dagar, men fortfarande signifikant. Virusmängden visades signifikant reduceras av oseltamivir och durationen av utsöndringen förkortades något. Andelen patienter med komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) reducerades i den influensapositiva populationen från 13% i placebogrupper till 9% i oseltamivirgruppen (p=0,0012). I

ITT-populationen var motsvarande siffror 12% respektive 9% (p=0,005).

Behandling av influensa hos barn

Två randomiserade behandlingsstudier utfördes på barn med influensaliknande sjukdom, varav den ena studien (WV15758) inkluderade tidigare friska barn i åldrarna 1–12 år (medelålder 5,3 år) (7). Av totalt 698 barn konfirmerades influensa hos 65%, varav 67% som influensa A och 33% som influensa B. Den primära effektvariabeln definierad som återgång till normal hälsa/aktivitet och avklingande av feber, hosta och snuva, reducerades med cirka 35,8 timmar (1,5 dagar; 95%KI 0,6–2,2 dagar, p<0,0001) i den influensapositiva oseltamivirgruppen. I ITT-populationen var skillnaden mot placebogrupper mindre (21 timmar; 95%KI 7,0–37,7 timmar) men fortfarande statistiskt signifikant (p=0,0002). Hos barn med influensa A var nyttan med oseltamivir störst (34% förkortning) jämfört med influensa B (8,5% förkortning). Virustitrarna sjönk snabbare i oseltamivirgruppen men durationen av virusutsöndringen var inte signifikant skill från placebo. Incidensen av akut mediaotit reducerades från 26,5% i placebogrupper till 16% (29/183) hos oseltamivirgruppen (p=0,013). Totalt 40 (6%) barn avbröt behandlingen, varav tio på grund av misstänkta biverkningar (oseltamivir sex, placebo fyra).

Den andra studien (WV15759/WV15871) innefattade 335 barn 6–12 år gamla med astma. Av patienterna var (54%) influensapositiva (58% in-

Tamiflu (oseltamivir)

fluensa A och 42% influensa B). Cirka 14% hade vaccinerats mot influensa. Oseltamivir hade ingen statistiskt signifikant effekt på den primära effektvariabeln, som förkortades endast med 10,3 timmar jämfört med placebo. På sista behandlingsdagen, dag 6, hade median FEV₁ ökat med 10,8% i oseltamivirgruppen jämfört med 4,7% vid placebo ($p=0,0143$). Sex barn, varav två behandlade med oseltamivir, avbröt terapin p.g.a. misstänkta biverkningar.

Medicinska riskgrupper

Behandling av influensa hos äldre patienter >65 år

Tre identiska studier (WV15819/WV15876/WV15978) undersökte effekt och säkerhet av oseltamivir för behandling av influensa hos patienter över 65 år. Totalt inkluderades 741 individer med en medelålder av 73 år. Av patienterna hade 43% influensavaccinerats och 8% hade kroniskt obstruktiva luftvägsbesvär. Totalt var 64% influensapositiva. Den primära effektvariabeln visade att sjukdomen förkortades icke-signifikant med 24,9 timmar i oseltamivirgruppen i jämförelse med placebo. Tid till afebrilitet minskade dock signifikant med 22,6 timmar ($p=0,0006$). Hos de äldre som var influensapositiva minskade oseltamivir signifikant incidensen av antibiotikabehandlade komplikationer i nedre luftvägarna (framför allt bronkit) från 19% i placebogrupper till 12% i oseltamivirgruppen (95% KI 1,6–14,0%; $p=0,016$). Åtta placebo och tre oseltamivirpatienter hospitaliserades under studien.

Behandling av influensa hos patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom

I två studier (WV15812/15872) evaluerades effekt och säkerhet av oseltamivir hos patienter ≥ 13 år med kroniska hjärt- och/eller lungsjukdomar ($n=404$). I den influensapositiva populationen (62%) förkortades sjukdomsdurationen endast med 9,5 timmar (ns) i oseltamivirgruppen. I en explorativ analys av durationen av febril sjukdom (feber, frysningar och myalgi) uppvisades en signifikant effekt i behandlingsgruppen vs placebo (medianduration 40,8 vs 57,9 timmar, ($p=0,0005$)). Oseltamivir förkortade virusutsöndringen från 63,5 till 23,1 timmar ($p=0,004$). Antibiotikabehandlade komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) rap-

porterades hos 14% av patienter behandlade med oseltamivir och 17% av placebopatienter (ns).

Influensa B

Poolad effektanalys av influensa B patienter

På grund av ett begränsat antal fall med influensa B (1–33% av patienterna i de individuella studierna och 15% av den influensapositiva populationen) utvärderades effekten av oseltamivir i en poolad analys av alla kliniska studier. Totalt fanns 117 fall med influensa B i behandlingsgruppen och 178 fall i placebogrupper. I oseltamivirgruppen förkortades sjukdomsdurationen med endast 15,8 timmar (0,7 dagar (95% KI 0,1–1,6 dagar) hos influensa B infekterade jämfört med 23,8 timmar hos influensa A infekterade. En signifikant förkortning av alla symptom (feber, hosta och snuva) med en dag (95% KI 0,4–1,7 dagar) noterades dock i influensa B gruppen.

Profylax av influensa

Postexpositionsprofylax i familjehushåll

Postexpositionsprofylax studerades i en randomiserad familjestudie (WV15799) och inkluderade 962 kontakter (498 oseltamivir, 464 placebo) till fall med influensaliknande sjukdom (8). Familjerna randomiserades innan influensasäsongen och först efter att epidemin startat ombads de ta kontakt med kliniken inom 48 timmar när fall av influensaliknande sjukdom inträffade i familjen. Indexfallet behandlades symtomatiskt, medan kontakterna fick oseltamivir 75 mg x 1 eller placebo x 1 under 7 dagar. Patienterna följdes upp under 21 dagar. Totalt bekräftades influensa hos 163 (av 377) indexfall och i 84 av dessa fall fick kontakterna oseltamivir och i 79 placebo. Åldern hos kontakterna varierade mellan 12–85 år (medelålder 33 år) och 12,6% hade vaccinerats inför säsongen. Oseltamivir reducerade incidensen av klinisk influensasjukdom hos kontakterna från (12%) i placebogrupper till (1%) i oseltamivirgruppen (92% reduktion (95% KI 72–98); $p<0,0001$) i familjer med ett influensapositivt indexfall. Arton i placebogrupper mot ingen i oseltamivirgruppen hade klinisk influensa A (skyddseffekt 100%) medan influensa B bekräftades hos 13 respektive 3 (skyddseffekt 67,5%). I hela populationen oavsett infektionsstatus hos indexfallet (ITT) inträffade (7%) influensafall i placebogrupper mot (1%) i oseltami-

virgruppen, (skyddseffekt 89% (95% KI, 72–96). I ITT-populationen uppmättes skyddseffekten mot influensa B till 78%. NNT (Number Needed to Treat) av kontakterna till influensafall var 10 (95% KI 9–12) i den influensapositiva populationen och 16 (95% KI 15–19) i ITT-populationen, d.v.s. för att förhindra ett influensafall behövde man behandla 10 respektive 16 individer.

Säsongsprofilax hos tidigare friska individer 18–65 år

Två separata randomiserade profilaxstudier (WV15673D och WV15697D) med en identisk design utvärderades i en förplanerad poolad analys (9). Tidigare friska ovaccinerade individer 18–65 år gamla identifierades innan säsongen och vid start av en influensaepidemi i samhället randomiserades de till tre grupper: oseltamivir 75 mgx1 (n=520), 75 mgx2 (n=521) eller placebo x 2 (n=521) i 6 veckor. I ITT-populationen (n=1559) var andelen laboratoriekonfirmerad klinisk influensa 1,2% i gruppen 75 mgx1, 1,3% i gruppen 75 mgx2 och 4,8% i placebogruppen. Incidensen av klinisk influensasjukdom i gruppen som fick oseltamivir reducerades med 76% (95% KI 42–90; p=0,0006) jämfört med de som fick placebo. NNT var 28 (95% KI 24–50).

Säsongsprofilax hos äldre patienter >65år

En randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad profilaxstudie (WV15825), utfördes hos äldre boende på vårdhem och omfattade 548 patienter i åldrarna 64–96 år (medelålder 81 år) (10). Av patienterna hade 80% vaccinerats mot influensa och 14% hade kroniskt obstruktiva luftvägsbesvär. När influensa började cirkulera i samhället randomiserades patienterna till oseltamivir 75 mgx1 (n=276) eller placebo x 1 (n=272) under sex veckor. Incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensasjukdom reducerades från 4,4% i placebogruppen till 0,4% i oseltamivirgruppen (92% reduktion (95% KI 37–99); p=0,0015). NNT var 25 (95% KI 23–62). I subgruppen av patienter som hade vaccinerats minskade incidensen av influensa med 91%. Incidensen av antibiotikakrävande luftvägsinfektioner reducerades i oseltamivirgruppen jämfört med placebo (0,4% vs 2,6%, p=0,037).

FARMAKOKINETIK

Oseltamivirfosfat absorberas snabbt efter oral administrering och omvandlas i stor utsträckning av este-

raser i framför allt levern till den aktiva metaboliten oseltamivirkarboxylat. Absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Minst 75% av given dos återfinns i cirkulationen som aktiv metabolit. Oseltamivirkarboxylat metaboliseras inte vidare utan elimineras fullständigt i urinen, både genom filtration (40%) och aktiv tubulär sekretion (60%). På grund av njurarnas avgörande betydelse för eliminationen av den aktiva metaboliten krävs särskilda rekommendationer vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion, se Dosering. Barn uppvisar en snabbare elimination av både prodrug och dess aktiva metabolit jämfört med vuxna. Därför krävs en högre dos per kg till barn för att ge en exponering av oseltamivirkarboxylat som är jämförbar med den som erhålls i vuxna, se Dosering.

Interaktioner

Risken för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med oseltamivir är låg. Försiktighet bör främst iaktas då oseltamivir ges tillsammans med andra läkemedel som utsöndras via anjonisk tubulär sekretion och som har ett snävt terapeutiskt fönster (t.ex. klorpropamide, metotrexat, fenylbutason).

SÄKERHETSVÄRDERING

Behandling

Vuxna: Sammanlagt 2 107 patienter deltog i fas III-studierna, varav 1 057 behandlades med oseltamivir. De vanligaste förekommande biverkningarna i oseltamivirgruppen var illamående (7,9%), kräkningar (8,0%) och buksmärta (2,2%) jämfört med motsvarande i placebogruppen (5,7%, 3,0% respektive 2,0%). Huvudvärk var ovanligt i båda grupperna (1,6%). Biverkningarna var i regel lindriga/måttliga, inträffade vanligen en gång, och gick över inom 1–2 dagar trots fortsatt behandling. Säkerhetsprofilen var lika i riskgrupperna som i den friska vuxna populationen. Få allvarliga biverkningar rapporterades och ingen skillnad förelåg mellan oseltamivir och placebogruppen.

Barn: Totalt 1032 barn i åldern 1–12 år (varav 334 med astma, i åldern 6–12 år) deltog i de placebokontrollerade fas III-studierna. Totalt 515 barn fick oseltamivir och 517 fick placebo. Biverkningsprofilen var likartad hos barn med astma jämfört med i övrigt friska barn. Den vanligaste medicinska oönskade händelsen var kräkningar som rapporterades hos 15% av barnen som fick oseltamivir jäm-

Tamiflu (oseltamivir)

fört med 9,3% av de som fick placebo. Övriga biverkningar som var vanligare hos oseltamivirbehandlade patienter var buksmärta (4,7% vs 3,9%), näsblödning (3,1% vs 2,5%), öronsjukdom (1,7% vs 1,2%) och konjunktivit (1,0% vs 0,4%). Otitis media var mer frekvent i placebogrupperna 11,2% jämfört med 8,7%.

Profylax

I profylaxstudierna fick 1 480 patienter oseltamivir och 1 434 placebo i upp till sex veckor. Biverkningsprofilen skilde sig från den som observerats i behandlingsstudierna i och med att kräkningar rapporterades i lägre frekvens medan illamående var lika vanligt. De biverkningar som var mer frekventa i oseltamivirgruppen jämfört med placebo var kräkningar (2,1% vs 1,0%), illamående (7,0% vs 3,9%), huvudvärk (20,1% vs 17,5%) och diarré (3,2% vs 2,6%). Biverkningarna varierade ej med åldern.

Post-marketing säkerhetsövervakning

Biverkningar som rapporterats inkluderar hudutslag och mycket sällsynta rapporter av hepatit och förhöjda leverprover hos patienter med influensaliknande sjukdom.

Graviditet och amning

Säkerheten av Tamiflu vid användning under graviditet är inte fastställd. Djurstudier har inte visat på några skadliga effekter på fertilitet eller fosterutveckling. Tills ytterligare data föreligger bör förskrivning till gravida ske endast om potentiell fördel för modern överväger potentiell risk för fostret.

Studier har visat på utsöndring av oseltamivir och oseltamivirkarboxylat i mjölk från digivande råttor. Det är okänt om oseltamivir eller oseltamivirkarboxylat utsöndras i bröstmjolk i människa. Oseltamivir bör användas under amning endast om den potentiella nyttan för modern överväger potentiell risk för det ammande barnet.

LITTERATUR

1. Mendel DB, Tai CY, Excarpe PA, et al. Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071 protects mice and ferrets against influenza infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Mar; 40:640–6.
2. Sidwell RW, Huffman JH, Barnard DL, et al. Inhibition of influenza virus infections in mice by GS4104, an orally effective influenza virus neuraminidase inhibitor. *Antiviral Res* 1998 Feb;37: 107–20.
3. Hayden FG, Treanor JJ, Frotz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza; randomized, controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999 Oct 6; 282 (13); 1240–6.
4. Hayden FG, Jennings L, Robson R et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antiviral Therapy* 2000;5 (3);205–13.
5. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus A, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000 May 27;355:1845–50.
6. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 Feb 23;283:1016–24.
7. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127–33.
8. Welliver R, Monto A, Carewicz O et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748–54.
9. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*. 1999;341:1336–43.
10. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. Long term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated elderly population. *J Am Geriatr* 2001;49(8):1025–31.

Xigris (rekombinant humant aktiverad protein C (rhAPC))

ATC-kod: B01

Pulver till infusionsvätska, lösning 5 och 20 mg

Eli Lilly, Nerderland BV

SAMMANFATTNING

Drotrecogin alfa (Xigris) är rekombinant humant Protein C i aktiverad form (rhAPC), producerat av en human cellinje. APC inaktiverar koagulationsfaktorerna Va och VIIIa och bidrar därmed till minskad trombinbildning. In vitro data talar för att APC även utövar anti-inflammatoriska och profibrinolytiska effekter. Xigris har godkänts för behandling av vuxna patienter med svår sepsis och multipel organsvikt som tillägg till adekvat standardbehandling.

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie av patienter med sepsis var dödligheten efter 28 dagar 24,7% hos de rhAPC-behandlade, jämfört med 30,8% hos de placebobehandlade, en reduktion av den absoluta risken för död med 6,1%. De svårast sjuka patienterna hade mest tydlig nytta av behandlingen, medan man vid subgruppsanalys inte kunde påvisa mortalitetsvinst vid sepsis med mindre allvarlig prognos (APACHE II score <25).

Allvarlig blödning, såsom intracerebral blödning utgör den största risken med behandlingen. I den pivotala studien drabbades 3,5% av de behandlade patienterna av allvarliga blödningar, jämfört med 2% av de placebobehandlade. Det är av största vikt att identifiera patienter med sådan blödningsbenägenhet att risk/nytta balansen blir ogynnsam, och att man där avstår från behandling i enlighet med de riktlinjer som anges i den godkända produktresumén.

Xigris bör endast ges till vuxna patienter eftersom effekt och säkerhet vid behandling av barn ännu inte är tillräckligt belyst. Vidare råder viss osäkerhet om heparin eller lågmolekylärt heparin kan interferera med effekterna av Xigris. Tills vidare rekommenderas att man ger tromboprofylax enligt sedvanliga rutiner oberoende av eventuell Xigrisbehandling.

Godkännandedatum den 22 augusti 2002 (EU-kommissionen).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Xigris innebär en ny farmakologisk princip som kan vara av värde som tilläggsbehandling av patienter med svår sepsis och multipel organsvikt. Den viktigaste risken med behandlingen är den ökade incidensen allvarliga blödningar hos dessa ofta redan p.g.a. sin grundsjukdom lättblödande patienter.

VERKSAM BESTÅNDSDEL

Xigris innehåller som verksamt beståndsdel rekombinant humant aktiverat protein C.

INDIKATIONER

För behandling av vuxna patienter med svår sepsis och multipel organsvikt som tillägg till adekvat standardbehandling.

DOSERING

Den rekommenderade dosen av Xigris är 24 µg/kg/timme givet som kontinuerlig intravenös infusion under 96 timmar.

KLINIK

Vid sepsis föreligger en kraftigt aktiverad inflammation. Proinflammatoriska cytokiner t.ex. interleukin 1 och tumour necrosis factor (TNF), kan bidra till den ofta kraftfulla aktivering av koagulationssystemet.

Xigris (rekombinant humant aktiverad protein C (rhAPC))

met som ses vid sepsis. Mikrotromber i vävnadernas kapillärer anses vara en viktig orsak till försämrade genomblödning och organdysfunktion. Halterna av viktiga naturliga hämmare till koagulationssystemet, som antitrombin och protein C, är sänkta. Vidare är omvandlingen av protein C till dess aktiva form, aktiverat protein C (APC), hämmad. APC hämmar koagulationsaktiveringen genom att bryta ner, och därmed inaktivera, några av de viktiga koagulationsfaktorerna (fVa och f VIIIa). Vidare talar experimentella studier för att APC kan verka antiinflammatoriskt och profibrinolytiskt.

Klinisk effekt

I en dositreringsstudie (1) prövades varierande doser från 12 µg/kg/timme till 30 µg/kg/timme givet som infusion i 48 timmar eller som infusion i 96 timmar. Studien omfattade 131 patienter med sepsis och inkluderade en placeboarm. Resultaten tydde på att 96 timmars infusion gav bättre resultat än 48 timmars med avseende på överlevnad vid 28 dagar. Dosen 30 µg/kg/timme ledde till fler dosreduktioner p.g.a. uttalad APT-tids förlängning. Vid doserna 24 och 30 µg/kg/timme sågs en reduktion av D-dimer och interleukin 6 nivåer. Mot bakgrund av resultaten valdes 24 µg/kg/timme i 96 timmar för den pivotala fas III-studien.

Den pivotala studien (2) var dubbelblind, placebokontrollerad och omfattade 1690 patienter med sepsis. Randomiseringen gav väl balanserade grupper med avseende på primärt infektionsfokus, blododlingsfynd och chockstatus. Primärt infektionsfokus bedömdes vara lungor, buk, urinvägar i 53,6%, 19,9%, respektive 10,1% av patienterna. Låga protein C-nivåer, höga D-dimernivåer och höga interleukin 6 nivåer förelåg hos en hög andel av patienterna (87,6, 99,7 respektive 98,5%). Medel APACHE II score vid baseline var 24,8; 71% av patienterna bedömdes befinna sig i klinisk chock. Flertalet patienter (75%) uppvisade dysfunktion i två eller fler organsystem.

Primär endpoint var total dödlighet efter 28 dagar och denna var 24,7% (210/850) hos de Xigrisbehandlade, jämfört med 30,8% (259/840) hos de placebobehandlade, motsvarande en reduktion av den absoluta risken för död med 6,1% (95% CI 1,9;10,4). Detta skulle motsvara ett räddat liv per 16 behandlade patienter (95% CI, ett per 53; ett per 10). De svårast sjuka patienterna synes ha haft mest tydlig nytta av behandlingen. I den subgrupp av patienter som hade APACHE II poäng >25 vid be-

handlingens början var mortaliteten i Xigrisgruppen 31% (128/414) mot 44% (176/403) i placebogruppen. Hos de patienter som hade svikt i två organsystem eller mer (75% av alla inkluderade patienter), var den absoluta riskreduktionen 7,4%, medan någon signifikant behandlingseffekt inte sågs hos resterande 25% med mildare sjukdom.

I studien sågs lägre nivåer av interleukin 6 och av fibrindimerer hos de Xigrisbehandlade, tydande på en hämmad inflammations- respektive koagulationsaktivering.

I öppna icke-kontrollerade efterföljande studier har mortaliteten vid sepsis med behandling inkluderande Xigris varit ungefär lika stor som i den pivotala studien.

Effekten vid sepsis av mindre allvarlig grad är mer osäker och behöver belysas i ytterligare studier, liksom effekt och säkerhet vid behandling av barn. Även effekten av rhAPC vid sepsis med och utan samtidig tillförsel av heparin eller lågmolekylärt heparin behöver studeras ytterligare.

SÄKERHET

Patienter med sepsis löper redan p.g.a. grundsjukdomen en ökad blödningsrisk p.g.a. av koagulationspåverkan och sänkta trombocytter. Behandling med Xigris leder, som förväntat med hänsyn till dess farmakodynamiska effekter, till att denna risk ytterligare ökar något. I den ovan refererade pivotala studien drabbades 3,5% av de behandlade patienterna av allvarliga blödningar, jämfört med 2% av de placebobehandlade. Två Xigrisbehandlade patienter drabbades av intrakraniell blödning under infusionsbehandlingen i den pivotala studien medan inget fall av intrakraniell blödning sågs hos de placebobehandlade. Resultaten skulle innebära allvarlig blödning hos ytterligare en av 66 Xigrisbehandlade patienter jämfört med placebo. I öppna efterföljande studier och vid så kallad "compassionate use" har incidensen av allvarliga blödningar varit högre (cirka 6%) och incidensen intrakraniell blödning cirka 0,9% under Xigrisinfusionen, vilket i första hand torde återspegla ett annat patienturval och de mindre väl kontrollerade omständigheterna.

Några andra viktiga biverkningar av rhAPC behandling har inte setts under det kliniska utvecklingsprogrammet. Antikropps bildning har förekommit i sällsynta fall, men antikropparna har inte medfört effektneutralisation eller haft andra uppenbara kliniska konsekvenser.

Xigris (rekombinant humant aktiverad protein C (rhAPC))

Man har inte kunnat finna någon ökad incidens av följdinfektioner hos de Xigrisbehandlade.

LITTERATUR

1. Bernard GR, Hartman DL, Helterbrand JD, Fisher CJ Jr. Recombinant human activated protein C (rhAPC) produces a trend toward improvement in morbidity and 28 day survival in patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine*. 27(1 SUPPL.):A33, 1999.
2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. [see comments.]. *New England Journal of Medicine*. 344(10):699–709, 2001 Mar 8.

Veterinärmedicinska läkemedel

Caninsulin vet.

ATC-kod QA10A A02

Injektionsvätska

Intervet

SAMMANFATTNING

Caninsulin vet. innehåller svininsulin som är identiskt med hundinsulin men skiljer sig något från kattens insulin. Läkemedlet är godkänt sedan tidigare för diabetes mellitus hos hund och ger medellång effektduration. Nu är medlet även godkänt för katt. Durationen är cirka tio timmar på katt varför dosering ska ske två gånger dagligen. Katter, liksom hundar, ska under behandling utfodras regelbundet och fodrets mängd och sammansättning ska inte varieras. Godkännandet baseras på en studie där 25 katter behandlades upp till ett år. Den kliniska effekten bedömdes vara god i flertalet av fallen. När katterna bedömdes som stabila avseende klinisk bild varierade glukoshalterna från 22 ± 8 mmol/l före, till som lägst 13 ± 6 mmol/l fyra timmar efter, injektion och vattenkonsumtionen var cirka 5 dl/dygn. Fruktosaminhalten i plasma var i medeltal 450 μ mol/l vilket inte är signifikant mindre än halterna före behandlingens inledning. Sju av katterna blev återställda (flertalet under de första tre månaderna) och behandlingen kunde då avslutas helt. Någon obehandlad kontrollgrupp fanns inte med i studien. Säkerheten var god med endast fyra fall av hypoglykemi noterade under försökets gång. Antikroppsbildning har inte visat sig vara något problem hos katt.

Godkännandedatum den 3 maj 2002 (nationella proceduren).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Caninsulin vet. är det första läkemedlet för behandling av diabetes mellitus hos katt.

Frontline vet.

ATC-kod QP53AX15

Kutan spray respektive spot-on, lösning

Veter

SAMMANFATTNING

Frontline vet. innehåller fipronil som är en insekticid och akaricid substans. Fipronil påverkar GABA-komplexet och verkar genom att blockera transporten av kloridjoner över nervmembran. Preparatet är godkänt sedan tidigare som medel mot loppor (*Ctenocephalides spp*) på hund och katt samt fästingar (*Rhipicephalus spp*, *Dermacentor spp*, *Ixodes spp*) på hund. Nu har indikationerna utökats till att omfatta även fästingar på katt samt löss på båda djurslagen (*Trichodectes canis* och *Linognathus setosus* respektive *Felicola subrostratus*). Godkännandet för de nya indikationerna baseras på studier där hundar och katter exponerats för de aktuella parasiterna och effekten mättes som reduktion av parasitbördan i jämförelse med kontroller. Djuren exponerades för parasiterna en gång per vecka och antalet kvarvarande parasiter räknades efter en till två dygn. Inga levande parasiter hittades på djuren i de behandlade grupperna de första tre till fem veckorna (löss) respektive tre till fyra veckorna (fästingar) medan djuren i kontrollgrupperna visade sig bära parasiter under hela perioden. I en svensk fältstudie med 70 katter undersöktes effekten av Frontline vet. mot fästingar. Antalet fästingar minskade med 80% i den behandlade gruppen jämfört med 40% i kontrollgruppen (samma effekt dag 3 som dag 28 efter administrering). Säkerheten för Frontline vet. bedöms som god. Fall av hud- och ögonirritation har rapporterats. Katter som tillåts slicka sig efter applicering kan hypersalivera. Eftersom enstaka fästingar kan fästa på behandlade djur är risken för fästingöverförda sjukdomar inte helt eliminerad.

Godkännandedatum för nya indikationer den 22 mars 2002 (nationella proceduren).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Frontline vet. är det första läkemedlet som godkänts för att kontrollera angrepp av löss och fästingar hos katt och såväl effekten som säkerheten vid användning har bedömts vara god.

Scalibor vet.

Scalibor vet.

ATC-kod QP53AC11

Halsband

Intervet

SAMMANFATTNING

Scalibor vet. innehåller deltametrin som är en syntetisk pyretroid godkänd för förebyggande behandling mot infestation av fästingar och blodsugning från fjärilmyggor. Fjärilmyggan är en vektor för *Leishmania spp.*, en parasitär protozo som finns bland annat i Medelhavsländerna och som ger upphov till den zoonotiska sjukdomen leishmaniasis. Godkännandet baseras på experimentella studier och fältstudier som visar att effekten mot fästingar och fjärilmyggor är god i fem till sex månader. Dock kan enstaka fästingar förekomma trots behandling, varför smitta av fästingburna sjukdomar inte helt kan uteslutas. Säkerhetsstudier visar att stor försiktighet vid användningen bör iaktas i hushåll med barn under två år. Deltametrin är även skadligt för fisk och andra vattenlevande organismer.

Godkännandedatum den 3 maj 2002 (ömsesidig procedur).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Scalibor ger en effektiv topikal terapi vid långtidsbehandling mot fästingar. Det är även det första läkemedlet som kan användas för att förebygga överföring av *Leishmania*. Det kan finnas säkerhetsproblem med hantering av halsbandet varför försiktighet ska iaktas, särskilt i familjer med små barn.

VERKSAM BESTÅNDSDEL

Deltametrin (4,0% w/w)

INDIKATION

Förebyggande mot infektion med fästingar (*Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*) och förebyggande av blodsugning från fjärilmyggor (*Phlebotomus perniciosus*).

KLINIK

Bakgrund

Deltametrin är en syntetisk pyretroid, en substans som liknar pyretriner, naturligt förekommande insektsgift som kan utvinnas ur vissa krysantemumarter. Pyretroider har omfattande användning som läkemedel och bekämpningsmedel vid angrepp av insekter och kvalster på såväl växter som husdjur

och människa. Resistens mot deltametrin har rapporterats utomlands men har ännu inte påvisats i Sverige.

Insekter och kvalster exponeras för deltametrin genom kontakt. Substansen ger en så kallad "knock down-effekt" genom att öka permeabiliteten för natrium i parasiternas nervmembran vilket leder till neuronal depolarisering följt av paralyt.

Deltametrin förebygger angrepp av fästingar, såväl den i Sverige vanliga *Ixodes ricinus* som den bruna hundfästingen *Rhipicephalus sanguineus* som förekommer i många länder och därför kan vara ett problem vid införsel av djur från utlandet. Dessutom förhindrar deltametrin stick av blodsugande fjärilmyggor *Phlebotomus perniciosus*. Denna myggart är vektor för *Leishmania spp.*, en parasitär protozo som förekommer i medelhavsländerna, Afrika, Asien och södra delarna av Amerika och infekterar bland annat människa och hund. Sjukdomen leishmaniasis är en zoonos som hos hund framför allt ger hud- och ögonskador.

Klinisk effekt

Scalibor vet. innehåller deltametrin i form av ett halsband i PVC-plast, vilket är ett för svenska förhållanden nytt sätt att administrera läkemedel. Läkemedlet frisätts kontinuerligt från halsbandet till pälsen och sprids via den fettfilm som täcker huden. Det tar ungefär en vecka innan medlet hunnit spri-

das i tillräcklig omfattning i huden, varför halsbandet bör sättas på en tid innan djuret förväntas bli exponerat för infektion.

I en klinisk fältstudie undersöktes fästingförekomsten hos 88 hundar behandlade med Scalibor under en säsong, med början i maj. Hundarna representerade sammanlagt 38 raser med olika hårtyper och var av varierande storlek. I 79 fall bedömdes effekten av halsbandet vara god och effekten kvarstod under hela den tid halsbandet användes (fem till sex månader). Dock upptäcktes fästingar krypande på hundarna, i enstaka fall upptäcktes även levande sugande fästingar, varför det inte kan uteslutas att fästingöverförda sjukdomar kan överföras till behandlade hundar.

Effekten på fjärilmyggor undersöktes i en experimentell studie där beaglehundar placerades i burar med myggor. Scalibor minskade risken för stick med mer än 90% de första fem månaderna.

SÄKERHETSVÄRDERING

Toleransstudier har visat att deltametrin från Scalibor inte absorberas genom intakt hud på beaglehundar. Däremot kan substansen tas upp om huden är skadad. Den är också biotillgänglig oralt

varför man bör undvika att djuren tuggar på halsbandet. Bieffekter som kan ses vid systemiskt upptag är salivering, kräkningar, okordinerade rörelser, stelhet i bakdelen och kramper. För att häva allvarliga CNS-biverkningar kan bensodiazepiner användas symtomatiskt.

Säkerheten för människa har utvärderats i en studie där fem hundar (Beagle) behandlades med Scalibor. Hundarna ströks genom pälsen med en bomullshandske två gånger dagligen (sammanlagt 24 ”strykningar”/dag). Deltametrin kunde påvisas i handskarna. Mängden substans motsvarade mindre än 1/5 av accepterat dagligt intag för ett barn på 10 kg. Studien visar att vanlig hantering av den behandlade hunden är ofarligt för människa. Dock bör man undvika långvarig kontakt, som t ex att låta en behandlad hund sova tillsammans med barn. Det är även viktigt att små barn inte lämnas ensamma med en hund under behandling så att de kan komma åt att leka med halsbandet eller stoppa det i munnen.

Deltametrin är toxiskt för bin, fisk och vissa andra vattenlevande organismer. Man bör ta av hunden halsbandet innan den badar utomhus. Även katter uppvisar ökad känslighet för pyretroider.

Översikt över läkemedelsmonografier

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Almogran Publ i nr 2002:3	Almotriptan	<i>Vuxna (18–65 år):</i> Akut behandling av huvudvärksfasen av migränanfall med eller utan aura.	Almotriptan är ännu en triptan som godkänts för behandling av akuta migränattacker. Det kliniska värdet förefaller vara jämförbart med det av redan godkända triptaner.
Aranesp Publ i nr 2002:3	Darbepoetin alfa	Aranesp är indicerat för behandling av anemi hos vuxna och barn ≥ 11 år med kronisk njursvikt.	Aranesp är ett nytt erytropoesstimulerande läkemedel som godkänts för behandling av anemi vid kronisk njursvikt hos vuxna och barn från elva års ålder. Det kliniska värdet förefaller vara väsentligen jämförbart med tidigare godkända alternativ. Dock kan Aranesp ges en gång/vecka vilket ej alltid är fallet med alternativen.
Arixtra Publ i 2002:5	Fondaparinux	Profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom höftfrakturkirurgi samt knä- och höftledsplastik.	Arixtra utgör ett alternativ till profylax med lågmolekylärt heparin vid större ortopedisk kirurgi. I det samlade patientmaterialet från de fyra pivotala studierna gav Arixtraregimen en bättre profylaktisk effekt avseende venografiskt diagnostiserad ventrombos än enoxaparin. De kliniska studierna har dock inte gett entydiga belägg för att fondaparinux skulle ha en mer fördelaktig nytta (tromboshämmning)/risk (blödning) relation än enoxaparin. Det kan vara en praktisk fördel att Arixtra ges postoperativt.

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Artrox Publ i nr 2002:6	Glukosamin	Symtomlindring vid lätt till måttlig artros.	Glukosamin har en, jämfört med paracetamol och NSAID, långsamt insättande symtomlindrande effekt vid lätt till måttlig artros. Effekten ter sig måttlig, men studier av hög kvalitet som medger effektjämförelse med gängse farmakologisk behandling saknas. Den gynnsamma biverkningsprofilen är en fördel.
BionTears Publ i nr 2002:6	Ögondroppar, lösning	Bion Tears är indicerat för behandling av torra ögon inklusive keratokonjunktivitis sicca (Sjögrens syndrom).	Det kliniska värdet av Bion Tears förefaller jämförbart med tidigare godkända tårersättningsmedel.
Dynepo Publ i nr 2002:6	Epoetin delta	Dynepo är indicerat för behandling av anemi hos patienter med kronisk njursvikt. Det kan användas för såväl dialysbehandlade som icke dialysbehandlade patienter.	Preparatet utgör ett alternativ till tidigare registrerade erythropoetinprodukter men torde inte tillföra något väsentligt nytt. Det är ej visat att den ökade likheten i glykosyleringsmönster med nativt humant erythropoetin skulle innebära några fördelar ur klinisk synvinkel.
Ebixa Publ i nr 2002:4	Memantin	Behandling av patienter med måttligt svår till svår Alzheimers demens.	Ebixa är ytterligare ett läkemedel avsedd för patienter med Alzheimers demens. Till skillnad från tidigare godkända läkemedel har Ebixa godkänts för behandling av patienter med måttligt svår till svår sjukdom. Den kliniska effekten är blygsam medan läkemedlet förefaller tolereras väl.

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Lumigan Publ i nr 2002:6	Bimatoprost	Lumigan (bimatoprost) är en så kallad prostamid som godkänts för sänkning av det intraokulära trycket hos patienter med glaukom eller okulär hypertension.	Det kliniska värdet av Lumigan förefaller vara jämförbart med tidigare godkända alternativ innehållande prostaglandin F ₂ alfa-analoger.
Metvix Publ i nr 2002:4	Metylaminolevulinat	Godkänd indikation är behandling av tunnare (icke-hyperkeratotiska) och opigmenterade aktiniska keratoser i ansiktet och på hjässan när andra terapiformer anses mindre lämpliga. Endast för behandling av yttlig och/eller nodulär basalcellscancer där annan tillgänglig terapi ej anses lämplig på grund av risk för behandlingsrelaterad morbiditet eller sämre kosmetiskt resultat, till exempel lesioner mitt i ansiktet eller på öronen, lesioner på kraftigt solskadad hud, stora lesioner eller recidiverande lesioner.	Metvix-PDT innebär en ny behandlingsform vid tunnare aktiniska keratoser och basaliom och ska ses som ett användbart komplement till sedvanlig terapi. En fördel är att större hudytor kan behandlas och att det kosmetiska resultatet ofta är gynnsamt.

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
PegIntron Publ i nr 2002:4	Pulver och vätska till lösning för subkutan injektion	<p>PegIntron är indicerat för behandling av vuxna patienter med histologiskt verifierad kronisk hepatit C med förhöjda transaminasvärden utan leverdekomensation och som är serumpositiva för HCV-RNA eller anti-HCV.</p> <p>Bästa sättet att använda PegIntron vid denna indikation är i kombination med ribavirin.</p> <p>Kombinationen är indicerad för tidigare obehandlade patienter såväl som för patienter som tidigare svarat på interferon alfa monoterapi (med normalisering av ALAT vid behandlingens slut) men som därefter fått recidiv.</p> <p>Interferon monoterapi, inklusive PegIntron, är huvudsakligen indicerat vid intolerans av eller kontraindikation för ribavirin.</p>	<p>PegIntron är ett värdefullt tillskott till behandlingen av hepatit C, och ger i kombination med ribavirin signifikant bättre läkningsfrekvens än konventionellt interferon alfa 2b hos patienter med genotyp 1. För patienter med hepatit C och genotyp 2 och 3 är läkningsfrekvensen inte signifikant bättre vid behandling med PegIntron och ribavirin men möjligheten att dosera interferon en gång per vecka, i stället för tre gånger, innebär för de flesta patienter en fördelaktigare behandlingsstrategi utan att biverkningarna ökar.</p>
Protopic Publ i nr 2002:3	Takrolimus	<p>Protopic 0,03% salva. Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna som inte svarat adekvat eller är intoleranta mot konventionell terapi. Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos barn över två års ålder vid behandlingssvikt med konventionell terapi.</p> <p>Protopic 0,1% salva: Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna som inte svarat adekvat eller är intoleranta mot konventionell terapi.</p>	<p>Protopic innebär en ny farmakologisk princip för behandling av atopisk dermatit hos barn över två år och vuxna. Den kliniska effekten förfaller vara bättre än en mild verkande kortikosteroidsalva hos barn och väsentligen jämförbar med den av en medelstarkt verkande kortikosteroidsalva hos vuxna. Protopic har en potentiell fotocarcinogen effekt, vilket är ett observandum. På grund av avsaknad av kontrollerade långtidsstudier är det kliniska värdet på lång sikt oklart.</p>

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Riamet Publ i nr 2002:3	Artemeter 20 mg och lumefantrin 120 mg	Behandling av akut okomplicerad malaria orsakad av <i>Plasmodium falciparum</i> hos patienter ≥ 12 år och som väger ≥ 35 kg. Officiella riktlinjer för behandling av malaria och lokal information om allmänna förekomsten av resistens mot malariedel skall beaktas. Officiella riktlinjer inkluderar normalt WHO's och andra hälsovårdsmyndigheters riktlinjer.	Riamet är en fast kombination av två antimalariamedel som nu godkänts för behandling av akut, okomplicerad malaria orsakad av <i>Plasmodium falciparum</i> . Det kliniska värdet förefaller jämförbart med det hos tidigare godkända alternativ. En brist är dock att erfarenheten av medlet hos icke-immuna individer är mycket begränsad och konfirmerande data vad gäller effektivitet och säkerhet i denna grupp inväntas.
Spiriva Publ i nr 2002:4	Tiotropium	Tiotropium är indicerat som underhållsbehandling vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) där man eftersträvar bronkdilatation genom att påverka den huvudsakligen vagusmedierade, kolinerga bronkonstriktionen.	Tiotropium förefaller vara ett värdefullt tillskott till behandlingen av patienter med KOL genom att tiotropium möjliggör dosering en gång dagligen jämfört med fyra gånger dagligen för ipratropium. Säkerhetsprofilen är acceptabel för långtidsbehandling av denna patientgrupp.
Termo medicinskt plåster Publ i nr 2002:4	Extrakt av cayennepeppar, motsvarar 11 mg kapsaicinoider	Godkänd indikation är ”utvärtes användning som symtomatisk behandling för lindring av muskelsmärta, till exempel i nedre delen av ryggen”.	Termo medicinskt plåster som nu godkänts för receptfri användning kan vara av värde som ett utvärtes alternativ för behandling av muskulärt utlösta smärtor. På grund av den begränsade dokumentationen utan jämförelse med andra alternativ är det dock svårt att uttala sig om dess plats i den tillgängliga behandlingsarsenalen.

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Travatan Publ i nr 2002:6	Travoprost	Travatan (travoprost) är en prostaglandinanalogue för sänkning av det intraokulära trycket hos patienter med glaukom eller okulär hypertension.	Det kliniska värdet av Travatan förefaller vara jämförbart med det hos tidigare godkända alternativ i klassen prostaglandinrelaterade läkemedel.
Vioxx akut Publ i nr 2002:4	Rofecoxib	Symtomlindring vid akuta smärttillstånd. Symtomlindring vid smärta orsakad av primär dysmenorré.	Vioxx akut förefaller effekt- och säkerhetsmässigt vara likvärdigt med ibuprofen och naproxen vid korttidsbehandling av akut smärta.
Xalatan Publ i nr 2002:5	Latanoprost	Xalatan har godkänts som förstahandsmedel sedan en säkerhetsstudie över fyra år omfattande 380 patienter visat att en genomsnittlig trycksänkningen på 6 mmHg bibehålls under en lång tidsbehandling. Förutom lokal irritation och hyperemi ses en permanent ökad irispigmentering, orsakad av ett ökat melaninnehåll i iris pigmentceller, hos vissa patienter med melerade ögon. Vidare finns rapporter om tillväxt av ögonfransarna. Säkerhetsdata från den fyraåriga studien tyder inte på några risker med den ökade pigmenteringen.	Xalatan förefaller vara jämförbar med liknande nya preparat i klassen prostaglandinrelaterade läkemedel. En fördel är att utförda långtidsstudier med fokus på säkerhet, ger stöd för användning som förstahandspreparat.

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Xalcom Publ i nr 2002:5	Latanoprost och timolol maleat	Xalcom innehåller två aktiva substanser med olika verkningsmekanismer, latanoprost och timolol. De två substanserna sänker det intraokulära trycket och båda finns tillgängliga i Sverige för behandling av glaukom eller okulär hypertension. I kontrollerade sexmånaders studier i fas III (>200 patienter/grupp), gav Xalcom en sänkning av det intraokulära trycket med 0,3–1,8 mmHg jämfört med Xalatan (latanoprost) och 1,2–3,5 mmHg jämfört med timolol som monoterapi. Biverkningsmässigt dominerar lokal irritation och hyperemi. Liksom för andra terapier innehållande prostaglandinanaloger ses en permanent ökad irispigmentering hos vissa patienter med melerade ögon. Vidare finns rapporter om tillväxt av ögonfransarna. Behandling med Xalcom skall förbehållas patienter där topikal behandling med godkända förstahandsalternativ ej givit tillräckligt bra effekt.	Xalcom är en kombinationsprodukt där de båda ingående läkemedlen sedan tidigare finns tillgängliga för behandling av glaukom. En fördel är att man kan tillföra de båda substanserna i en och samma ögon-droppe och en gång dagligen och därmed underlätta behandlingen för de patienter som ej normaliserar sitt intraokulära tryck med monoterapi.

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Zaditen Publ i nr 2002:5	Ketotifenvätefumarat	Zaditen (ketotifenvätefumarat) är ytterligare en histamin (H ₁)-receptorantagonist som godkänts för behandling av allergisk konjunktivit hos vuxna och barn ≥12 år. Godkänd dosering är en droppe två gånger dagligen. Farmakokinetiska data har visat en systemisk absorption av ögon-droppen motsvarande 20–25% av maximala serumkoncentrationer efter intag av peroralt ketotifen.	Det kliniska värdet av Zaditen förefaller jämförbart med tidigare godkända preparat i samma substansklass.
Zyvoxid Publ i nr 2002:4	Linezolid	Zyvoxid är indicerat för behandling av följande infektioner, när dessa med säkerhet eller sannolikt orsakas av känsliga grampositiva bakterier. Vid fastställande av om Zyvoxid är en lämplig behandling ska hänsyn tas till resultaten av mikrobiologiska analyser och information om prevalensen av antibiotikaresistens bland grampositiva bakterier. <ul style="list-style-type: none"> • Nosokomial pneumoni • Samhällsförvärd pneumoni • Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner Linezolidbehandling skall endast inledas i samband med sjukhusvård och efter konsultation med relevant specialist. Om samtidig infektion med en gramnegativ patogen misstänkts eller har konstaterats ges kombinationsterapi.	Zyvoxid ses som ett mycket värdefullt antibiotikum för behandling av grampositiva bakteriella infektioner med komplicerat (eller avancerat) resistensmönster. Det är det första orala läkemedlet för behandling av vankomycinresistenta <i>Enterococcus faecium</i> och ett oralt alternativ för behandling av meticillinresistenta <i>S. aureus</i> , särskilt när multipel antibiotikaresistens föreligger.

VET. LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Cartrophen vet. Publ i nr 2002:5	Injektionsvätska	För behandling av degenerativa ledsjukdomar hos hund.	Cartrophen vet. följer en ny farmakologisk princip för behandling av degenerativa ledsjukdomar hos hund i och med att effekten inte bara är symtomatisk utan att substansen även (i experimentella studier) visats kunna minska destruktationen av ledbrosket. Cartrophen vet. måste dock administreras av veterinär. Preparatet är kontraindicerat för vissa djurgrupper och djuren får en kliniskt relevant påverkan på blodkoagulationen de närmaste timmarna efter behandling.
Incurin vet. Publ i nr 2002:6	Tabletter	Preparatet är godkänt för behandling av hormonberoende urininkontinens på grund av otillräcklig sfinktermekanism hos ovariehysterektomerade tikar.	Incurin är det första läkemedlet till hund för behandling av sfinkterinkontinens och kan ses som ett alternativ där annan behandling inte givit fullgod effekt. På grund av den ofullständiga dokumentationen är värdet oklart.

Datum	UPPGIFT OM BIVERKNING Läkemedel • Naturläkemedel • Kosmetika/Hygienprodukter					
Rapportörens namnteckning	Patient (efternamn, förnamn, födelseår, -mån, -dag, -nr) <input type="checkbox"/> Man <input type="checkbox"/> Kvinna					
Rapportörens namn och titel (stämpel, maskinskrivet el textat)						
Adress						
Telefon						
Biverkningens diagnos och datum då den uppträdde						
Grundsjukdom						
Förlopp (eller kopia av epikris inkl labdata)						
FÖLJDER AV BIVERKAN: <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Ännu ej tillfrisknat <input type="checkbox"/> Livshotande reaktion <input type="checkbox"/> Tillfrisknat utan men <input type="checkbox"/> Patienten avled <input type="checkbox"/> Återställd med funktionsnedsättning Dödsorsak: Datum:			BIVERKAN HAR MEDFÖRT: <input type="checkbox"/> Sjukhusvistelse <input type="checkbox"/> Förlängd sjukhusvistelse <input type="checkbox"/> Intensivvård <input type="checkbox"/> Sjukskrivning <input type="checkbox"/> Inget av ovanstående			
Upphörde reaktionen vid utsättning <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej utsatt		Återkom reaktionen vid återinsättning <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej återinsatt		Tidigare läkemedelsreaktioner:		
Misstänkt läkemedel/preparat	Läkemedelsform/likn. Form Styrka		Dosering	Behandlingens varaktighet Fr o m T o m		Tillstånd som indicerat behandlingen om annat än grundsjukdom
Övriga läkemedel/preparat			Inga andra läkemedel/preparat <input type="checkbox"/>			
Blanketten insändes till: Regionalt Centrum eller Läkemedelsverket (adresser se baksidan)						
.....st. blanketter rekvideras till ovanstående adress.						

Vad skall rapporteras?

- **Nya läkemedel**

(se förteckning i FASS kapitel om biverkningar eller Information från Läkemedelsverket)

Alla misstänkta biverkningar förutom de som återfinns som ”vanliga” i FASS-texten

- För **samtliga** läkemedel skall rapporteras:

- Dödsfall
- Livshotande reaktioner
- Biverkningar som leder till permanent skada eller långvarig funktionsnedsättning
- Biverkningar som leder till sjukhusvård
- Nya oväntade biverkningar och interaktioner
- Biverkningar som tycks öka i frekvens eller allvarlighetsgrad

Däremot behöver banala biverkningar av äldre läkemedel inte rapporteras.

- Som biverkningar räknas vad gäller rapporteringskrav enligt EU:s regler även förgiftningar med och missbruk av nya läkemedel.
- Samma rapporteringsregler gäller biverkningar av naturläkemedel och läkemedel använda till djur. För kosmetika/hygienprodukter är det önskvärt att nya eller allvarliga biverkningar rapporteras.

Rapportera redan vid **misstanke** om biverkning.

Hur rapporterar man?

enklast genom att:

- blanketthuvudet på blanketten ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris/slutanteckning eller relevanta daganteckningar
+ annan relevant information, ex. laboratorielistor

Vart skickas blanketten?

Norra regionen

Län: BD, AC, Y och Z
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Norrl. Universitetssjukhus
901 85 UMEÅ
Tel 090-785 39 08
Fax 090-12 04 30
martin.backstrom@pharm.umu.se

Stockholmsregionen Syd

Län: AB och I
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Huddinge Universitetssjukhus
141 86 HUDDINGE
Tel 08-585 811 80
Fax 08-585 811 85
kerstin.blomgren@pharmalab.hs.sll.se

Stockholmsregionen Norr

Län: AB och I
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Karolinska Sjukhuset
171 76 STOCKHOLM
Tel 08-33 59 92
Fax 08-517 715 33
matty.persson@ks.se

Uppsala/Örebro region

Län: C, D, T, U, W och X
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Akademiska Sjukhuset
751 85 UPPSALA
Tel 018-611 29 29
Fax 018-611 42 01
elisabet.stjerngren@medsci.uu.se

Västra regionen

Län: N (Norra), O, P, R, S
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Sahlgrenska Sjukhuset
413 45 GÖTEBORG
Tel 031-342 27 20
Fax 031-82 67 23
mari.louise.johansson@pharm.gu.se

Östra regionen

Län: E, F och H
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Universitetssjukhuset
581 85 LINKÖPING
Tel 013-22 44 20
Fax 013-10 41 95
ingela.jacobsson@lio.se

Södra regionen

Län: G, L, M, K och N (Södra)
Biverkningsenheten
Farmakologiska kliniken
Universitetssjukhuset
221 85 LUND
Tel 046-17 53 38
Fax 046-211 19 87
biverkningsenheten.usil@skane.se

Produkter som betraktas som kosmetika/hygienprodukter

Ansiktsmake-up

Bad- och duschprodukter

Brun-utan-sol-produkter

Handdesinfektionsmedel

Hårborttagningsprodukter

Hårvårdsprodukter

Hudkrämer och hudrengöringsmedel

Massagekrämer

Munvårdsprodukter

Nagelprodukter

Parfymprodukter

Puder

Rakprodukter

Rengöringsmedel för yrkesmässig användning
(ej ytrensning)

Skyddskrämer (barriärkrämer)

Solskyddsprodukter

Transpirationsmede

Datum	UPPGIFT OM BIVERKNING HOS DJUR
Veterinärens namnteckning	Behandlat djur (Djurslag, ras, ålder, vikt, kön)
Veterinärens adress och telefonnummer	Djurägarens namn, adress och telefonnummer

Biverkningens diagnos och datum då den uppträdde						
Misstänkt läkemedel	Läkemedelsform		Dosering	Behandlingens varaktighet		Indikation för behandlingen
	Form	Styrka		Fr o m	T o m	

Övriga läkemedel som använts

Inga andra läkemedel

FÖLJDER AV REAKTIONEN:

 Tillfrisknat utan men Ännu ej tillfrisknat Återställt med funktionsnedsättning Livshotande reaktion Djuret avled. Datum:

Dödsorsak:

Förlopp (eller kopia av journalanteckning)

Blanketten insändes till:
BIVERKNINGSFUNKTIONEN
 Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 UPPSALA

.....st. blanketter rekquireras till ovanstående adress.
 Fax 018-54 85 68
 Tel. 018-17 46 00

Rapportering av läkemedelsbiverkningar hos människa

Läkemedel för vilka alla misstänkta biverkningar skall rapporteras som inte står upptagna som "vanliga" i FASS

Godkända 2000

Preparat	Substans
Agenerase	Amprenavir
Cilest	Norgestim + etinylöstradiol
Panretin	Alitretinoin
Photofrin	Porfimeratrium
Reminyl	Galantamin
Simdax	Levosimendan
Totelle Sekvens	Trimegeston + östradiol
UFT	Tegafur
Visudyne	Verteporfin
Yasmin	Drospirenon + etinylöstradiol
Zyban	Bupropion

Godkända 2001

Preparat	Substans
Aerius	Desloratadin
Almogran	Almotriptan
Atridox	Doxycyklinhyklat
APO-go PEN	Apomorfin
Aranesp	Darbepoetin alfa
Casprofungin MSD	Casprofungin
Ceprotrin	Antitrombotiskt medel
Cipralax	Escitalopram
Climodien	Glatiramer
Esopral	Esomeprazol
Fabrazyme	Antikoagulantia
Fasturtec	Rasburikas
Fomepizole OPI	Fomepizole
Foscan	Temoporfin
Frozamig	Naratriptan
Glivec	Imatinib
INO max	Nitric acid
Kaletra	Ritonavir + lopinavir
Ketek	Telitromycin
MabCampath	Alemtuzumab
Menivact	Vaccin mot meningokockinfektioner
Menjugate	Vaccin mot meningokockinfektioner
Metvix	Metylaminolevulinat
Modiodal	Modafinil
Nascobal	Cyanokobalamin
NeisVac-C	Vaccin mot meningokockinfektioner
Neurobloc	Botulinum toxin
Nexium Hp	Esomeprazol, amoxicillin och klaritromycin
NuvaRing	Etinylöstradiol + etonogestrel
Otomize	Dexametason + neomycinsulfat
Ovitrelle	Koriongonadotropin
Prandin	Repaglinid
Prevenar	Vaccin mot pneumokocker
Rapamune	Rapamycin
Reductil	Sibutramin
Relpax	Eletriptan
Resovist	Ferukarbotran + iron
Riamet	Artemether + lumefantrin
Smecta	Smektit
Sonovue	Svavelhexafluorid SF6
Starlix	Nateglinid
Targretin	Bexaroten
Tenecteplase	Tenecteplase
Travatan	Travoprost
Ubit	13C-urea
Uprima	Apomorfin
Vaniqa	Eflornitin
Xeloda	Capecitabin
Zyvoxid	Linezolid

Godkända till och med 17 september 2002

Preparat	Substans
Ambirix	Vaccin mot hepatit
Arcoxia	Etoricoxib
Arixtra	Antikoagulantia
Avolve/Duagen	Dutasterid
BCG-medac	BCG-vaccin (urinblåsetumör)
Cipralax	Escitalopram
Dynepo	Epoetin delta
Ebixa	Memantin
Evra	Norelgestromin + etinylöstradiol
Faktor IX Octapharma	Faktor IX
Favint/Spiriva	Tiotropiumbromid
Hyperhaes	Polyhydroxyetylsterkelse
Invanz	Ertapenem
Kineret	Anakinra
Lumigan	Bimatoprost
Meningitec	Vaccin mot meningokockinfektioner
Metvix	Metylaminolevulinat
MicardisPlus	Hydroklortiazid + telmisartan
Migard	Frovatriptan
Minirin	Desmopressin (ny indikation)
Neulasta	Pegfilgastrim
Oftaquix	Levofloxacin
Opatanod	Olopatadin
Pegasys	Peginterferon alfa-2a
PritorPlus	Hydroklortiazid + telmisartan
Rimactazid 150/75	Tuberkulosmedel, kombination
Rimactazid Paed	D:o
60/60 Intermittent	D:o
Rimcure Paed	D:o
3-FDC	D:o
Rimcure	D:o
Rimstar	D:o
Tamiflu	Oseltamivir
Thymoglobuline	Anti-T-lymfocytglobulin
Tigreat	Frovatriptan
Tracleer	Bosentan
Valcyte	Valganciclovir
Xigris	Rekombinant humant aktiverat protein C
Viread	Verteporfin
Xapit	Parecoxib

OBS! Alla preparat marknadsförs inte i Sverige.

Hur rapporterar man?

Rapportering till Läkemedsverket bör ske på särskild blankett LV 601. Enklast kan rapportering ske genom att

- blanketthuvudet på LV 601 ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris + annan relevant information.

Adresskällor: LV:s adressregister samt Läkemedsstatistik AB.

HAR DU ÄNDRAT ADRESS?

Är adressen fel ber vi dig klippa ur etiketten med den gamla adressen och skicka den tillsammans med Din nya adress till Läkemedsverket, Informationsskriften, Box 26, 751 03 Uppsala