

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sen på et område, hvor der kun foreligger sparsomme almenmedicinske undersøgelser.

Implikationer

Resultatet af denne undersøgelse viste, at mange pårørende til en gruppe uselekterede ældre patienter i almen praksis havde mistanke om hukommelsesproblemer hos patienterne. Den vigtigste enkeltprædikator var, at patienten selv klagede over nedsat hukommelse til den pårørende. Men de pårørendes mistanke var ligeledes korreleret til lavere MMSE og en markant nedsat score på livskvalitetsmål. Patienten og den pårørende diskuterer generelt ikke disse forhold med lægen. Der bør fremadrettet være mere opmærksomhed på dette forhold.

Korrespondance: *Frans Boch Waldorff*, Forskningsenheden for Almen Praksis i København, Center for Sundhed og Samfund, Københavns Universitet, Øster Farimagsgade 5, Postboks 2099, DK-1014 København K.
E-mail: fbw@gpract.ku.dk

Antaget: 26. juli 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: De deltagende praktiserende læger i Københavns indre by og praksispersonalet takkes for deres store indsats. Projektet er støttet økonomisk af Sygekassernes Helsefond, Praktiserende Lægers Uddannelses- og Udviklingsfond, Kvalitetsudviklingsudvalget vedrørende almen praksis og Sundhedsforvaltningen i Københavns Kommune, Pfizer A/S og Lundbeck A/S.

Litteratur

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neu-*

- rologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54 (suppl 5):S4-S9.
2. Olafsdottir M, Foldevi M, Marcusson J. Dementia in primary care: why the low detection rate? *Scand J Prim Health Care* 2001;19:194-8.
3. Cummings JL, Frank JC, Cherry D et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease: part I. Assessment. *Am Fam Physician* 2002;65:2263-72.
4. Rubak J, Bro F, Dinesen O et al. Klinisk vejledning-Identifikation og udredning af demens og demenslignende tilstande i almen praksis. København: Dansk selskab for almen medicin/Månedsskrift for Praktisk Lægegering, 1999.
5. Renshaw J, Scurfield P, Cloke L et al. General practitioners' views on the early diagnosis of dementia. *Br J Gen Pract* 2001;51:37-8.
6. Waldorff FB, Almind G, Makela M et al. Implementation of a clinical dementia guideline. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:142-7.
7. O'Connor DW, Fertig A, Grande MJ et al. Dementia in general practice: the practical consequences of a more positive approach to diagnosis. *Br J Gen Pract* 1993;43:185-8.
8. Jorm AF, Christensen H, Korten AE et al. Informant ratings of cognitive decline in old age: validation against change on cognitive tests over 7 to 8 years. *Psychol Med* 2000;30:981-5.
9. Kemp NM, Brodaty H, Pond D et al. Diagnosing dementia in primary care: the accuracy of informant reports. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:171-6.
10. Jorm AF, Christensen H, Henderson AS et al. Complaints of cognitive decline in the elderly: a comparison of reports by subjects and informants in a community survey. *Psychol Med* 1994;24:365-74.
11. Ready RE, Ott BR, Grace J. Validity of informant reports about AD and MCI patients' memory. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:11-6.
12. Waldorff FB, Rishoj S, Waldemar G. Identification and diagnostic evaluation of possible dementia in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2005;23:221-6.
13. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001;33:337-43.
14. SAS/STAT User's Guide. SAS OnlineDoc 9.1. Cary, North Carolina, USA: SAS Institute Inc., 2006.
15. Jorm AF, Butterworth P, Anstey KJ et al. Memory complaints in a community sample aged 60-64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, apoE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychol Med* 2004;34:1495-506.

Medicinsk behandling af Alzheimers sygdom

Afdelingslæge Peter Johannsen

H:S Rigshospitalet, Neurologisk Klinik

Resume

I Danmark har specifik medicin mod Alzheimers sygdom været registreret siden 1997. Der er godkendt tre kolinesterasehæmmere (donepezil, rivastigmin og galantamin) med indikationen mild til moderat Alzheimers sygdom og en partielt N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorantagonist (memantin) med indikationen moderat til svær Alzheimers sygdom. Behandlingen er symptomatisk med en parallelforskydning af forløbet. Levetiden ser ikke ud til at blive forlænget. Der er dokumenteret effekt af kolinesterasehæmmere i op til to år og af memantin i seks måneder. Nye sygdomsmodificerende præparater er i klinisk afprøvning.

Alzheimers sygdom er den hyppigste demenssygdom og den hyppigste neurodegenerative lidelse [1]. I Danmark har symptomatisk behandling været tilgængelig siden 1997 [2]. Der er i 2005 godkendt tre kolinesterasehæmmere (donepezil [3], rivastigmin [4] og galantamin [5]) til behandling af Alzheimers sygdom i let til moderat grad og en N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorantagonist (memantin [6]) til behandling af Alzheimers sygdom i moderat til svær grad.

Tidligt i forløbet af Alzheimers sygdom kan der påvises et cerebralt kolinergt deficit, der anses for at være en væsentlig årsag til en del af de kognitive symptomer – den såkaldte kolinerge hypotese. Behandling med kolinesterasehæmmere er den mest udbredte symptomatiske behandling ved Alzheimers sygdom. En række andre neurotransmittere er ligeledes afficeret ved Alzheimers sygdom. Det gælder bl.a. også en ændret glutaminerg transmission, hvor øget aktivering af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

NMDA-receptorfølsomme calciumkanaler bevirker en patologisk cellulær Ca^{2+} -influks, hvilket anses for at være skadeligt for neuronerne.

Medicinsk behandlingen af Alzheimers sygdom er stadig genstand for diskussion [7, 8]. Fokus er ofte på, om effekten i de kliniske undersøgelser er klinisk relevant for den enkelte patient, og på, hvor længe der skal behandles. I denne oversigt gennemgås en del af den voksende litteratur på området, og klinisk relevans samt praktisk håndtering diskuteres.

Søgestrategi

Der er søgt på PubMed med MeSH-søgeordene *Clinical Trials [MeSH] AND Alzheimer Disease/drug therapy [MeSH]* og *Alzheimer Disease [MAJR] AND [donepezil OR rivastigmine OR galantamine OR memantine]*. Der er søgt i Cochrane-databasen med følgende enkeltord: Alzheimer.

Til omtale af fremtidens præparater er desuden anvendt hjemmesiden: <http://www.alzforum.org/drg/drc/default.asp> og forfatterens database af indsamlede kliniske studier.

Effektmål i kliniske undersøgelser

Der findes ikke nogen konsensus eller standard for vurdering af effekten af antidemensmedicin [2]. Effekten kan overordnet ses beregnet på tre måder: 1) ved andelen af patienter med et prædefineret respons, 2) ved sammenligning af ændring i en gruppemiddelværdier på en given skala og 3) ved det kumulative grupperespons. Metode nummer to er den hyppigst anvendte i de kliniske undersøgelser [2].

Effekten af antidemensmedicin kan deles i syv hovedområder (Tabel 1). For hvert område eller domæne er der tilknyttet forskellige skalaer eller test, der anvendes til at karakterisere dette domæne [9, 10]. Ved planlægningen af de første kliniske undersøgelser i begyndelsen af 1990'erne indikerede både amerikanske (Food and Drug Administration (FDA)) og europæiske (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)) myndigheder, at der krævedes effekt på global funktion og kognition, for at man kunne registrere et lægemiddel til Alzheimers sygdom [11]. Derfor er hovedparten af de tilgængelige data inden for domænerne »global funktion« og »kognition«. I de senere år er der publiceret undersøgelser, hvori man belyser effekten på *activities of daily living* (ADL)-funktioner og adfærdsforstyrrelser samt pårørendebelastning. Endelig foreligger der studier og beregninger af de samfundsøkonomiske effekter af behandlingen. De økonomiske beregninger er komplekse og resultaterne er afhængige både af beregningsforudsætningerne og af de anvendte modeller. Der er derfor store forskelle landene imellem [12-14].

Sammenligning af kliniske undersøgelser

En direkte sammenligning af resultaterne i forskellige kliniske undersøgelser er problematisk pga. specielt tre forhold: 1) den gennemsnitlige score (udgangsværdi) på en given skala ved

inklusion er forskellig undersøgelserne imellem, og samtidig er progressionshastighed oftest afhængig af udgangsværdien, 2) progressionen i placebogrupe er hyppigt forskellig undersøgelserne imellem, hvilket indikerer, at populationerne ikke er helt sammenlignelige, og endelig 3) de anvendte effektmål er ikke lineære. Det betyder bl.a., at en pointændring i en undersøgelse ikke nødvendigvis er udtryk for den samme ændring i en anden undersøgelse.

Er behandlingen klinisk relevant?

Vurderingen af den kliniske relevans er et subjektivt spørgsmål, der ikke kun afhænger af, hvad den enkelte kliniker vurderer, men også af, hvad patient og pårørende opfatter som relevant. Der har været offentlig debat om den kliniske relevans bl.a. set i forhold til behandlingspris. Der er i dag ikke konsensus om, hvordan de kliniske data skal tolkes i forhold til den kliniske relevans. Nogle forfattere har argumenteret for, at klinisk relevans bør defineres ud fra effekten på samfundsmæssige aspekter, såsom økonomi, sparede plejehjemspladser eller mindskede sundhedsudgifter, frem for på effekt på den enkelte patient [8]. Andre forfattere har fokuseret på effekten for den individuelle patient og har slået fast, at alle effektområder (Tabel 1) bør vurderes, og at hvis bare et af disse områder viser mindsket progression, kan det være klinisk relevant [15]. Synspunkterne på dette område spænder således vidt.

Fokus i den faglige litteratur har svinget fra overvejede fokus på de kognitive ændringer og et krav om forbedring [16] til anerkendelse af andre behandlingsdomæner som værende klinisk relevant for den enkelte patient. Desuden anses en stabilisering eller mindsket progression ved en progredierende neurodegenerativ lidelse normalt for at være klinisk relevant [15] (Figur 1).

Tabel 1. Effektområder i kliniske undersøgelser af demenspræparater.

Effektområde	Eksempler på anvendte skalaer/test ^a
Global funktion	Clinicians Interview Based Impression of Change (CIBIC & CIBIC-plus)
Kognition	Mini Mental Status Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive part (ADAS-cog), Severe Impairment Battery (SIB)
Aktiviteter i dagliglivet (ADL)	Disability Assessment for Dementia (DAD), PDS
Adfærdsforstyrrelser (BPSD ^b)	Neuropsychiatric Inventory (NPI)
Pårørendebelastning	Tidsforbrug
Livskvalitet	SF-36
Sundhedsøkonomisk analyse	

a) Referencer og forklaring på de nævnte skalaer kan findes i [9].

b) BPSD er den internationale forkortede betegnelse for adfærdssymptomer ved demens: Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia.

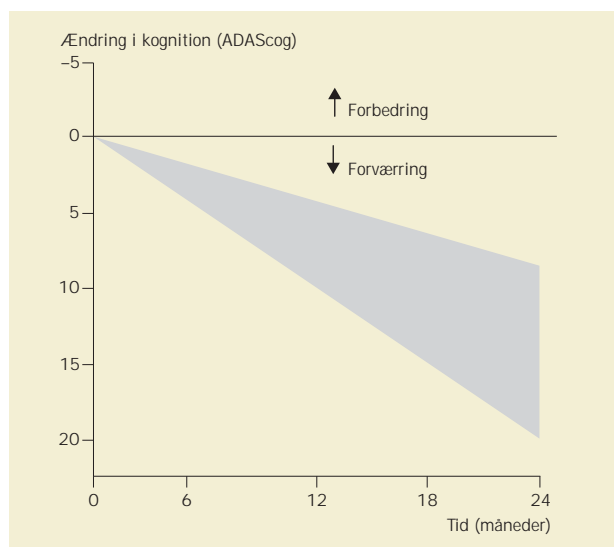
VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Kliniske undersøgelser

Hovedparten af de randomiserede placebokontrollerede kliniske undersøgelser har en varighed på op til seks måneder [3-6]. For kolinesterasehæmmere er der desuden to undersøgelser med en varighed på et år [17, 18] og en med en varighed på to år [8]. Der kan ikke forventes gennemført undersøgelser med længere varighed. Det skyldes delvist omkostningerne, men i høj grad også at det – med godkendt behandling – er svært at rekruttere patienter til lange placebokontrollerede undersøgelser, og i visse lande vil det stride mod etiske retningslinjer at anvende placebo. Overordnet set kan effekten beskrives som en parallelforskydning af symptomerne [19], uden der er tegn på, at det samlede sygdomsforløb forlænges [20].

Kolinesterasehæmmere**Global funktion**

Alle kolinesterasehæmmere (**Tabel 2**) har vist signifikant effekt på global funktion. Ved global funktion forstås en samlet klinisk vurdering af effekten på »hele patienten«. Dette gøres normalt ved hjælp af et semistruktureret interview foretaget af en blindet kliniker, der ikke har adgang til andre oplysninger end samtalen med patienten og eventuelt de pårørende. I forskellige metaanalyser [21-23] er man kommet til *numbers needed to treat* (NNT) på mellem tre og 26 ved seks måneders behandling. Årsagen til forskellene er til dels, at behandlingsresponsen er defineret forskelligt i de forskellige metaanalyser. Der er ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle i effekten mellem de tre kolinesterasehæmmere [24].



Figur 1. Variationen i det gennemsnitlige fald i kognition ved Alzheimers sygdom illustreret med Alzheimers Disease Assessment Scale – cognitive part (ADAScog)-skalaen. Bemærk at faldet er afhængigt af, om det drejer sig om patienter med mild, moderat eller svær demens (fremgår ikke af figuren). Det tegnede lineære fald er en tilnærmelse af det gennemsnitlige forløb og kan ikke overføres til, hvordan det vil gå den enkelte patient.

Kognition

Der er fundet signifikant forbedring på kognition målt med flere forskellige skalaer (Tabel 1). I forhold til både udgangsværdi og værdien efter brug af placebo vil patienterne gennemsnitligt bedres i de første ca. seks måneder, herefter progredierer tilstanden. I gennemsnit krydser patienterne udgangsværdien efter 9-12 måneder. Dette må ikke forveksles med behandlingstiden. Hvis effekten opgøres som det kumulative gruppespons, kan det konkluderes, at alle patienter med Alzheimers sygdom har effekt af behandling [2].

Aktiviteter i dagliglivet og adfærdsforstyrrelser

Det gennemsnitlige respons er en stabilisering af aktiviteter i dagliglivet (ADL)-funktion, hvilket er signifikant i forhold til placebogruppenes respons. Antallet af data på adfærdsforstyrrelser er færre. Der er vist effekt i visse studier [25, 26], mens det i andre ikke er tilfældet [5, 18].

Åbne opfølgingsundersøgelser

Der er publiceret en del åbne opfølgingsundersøgelser på op til fem år [27]. Da gennemsnitsoverlevelsen ved Alzheimers sygdom er omkring otte år, vil en stor del af patienterne enten være døde eller progredieret til svær demens efter fem år. Det er derfor de langsomt progredierende og velfungerende patienter, der indgår i disse opfølgelser. De åbne undersøgelser er således ikke bevis for langtidseffekt, men de dokumenterer, at visse patienter kan behandles gennem lang tid.

Memantin

Memantin er godkendt til behandling ved Alzheimers sygdom i moderat til svær grad. Der er færre kliniske undersøgelser med memantin end med kolinesterasehæmmere. De længste randomiserede placebokontrollerede undersøgelser er på seks måneder [6]. I de fleste kliniske undersøgelser af memantin har patienterne været mere demente ved inklusionen end i undersøgelserne af kolinesterasehæmmere, hvorfor der delvist er brugt andre mere egnede skalaer. Der er fundet en signifikant effekt på kognition, ADL-funktion og adfærdsforstyrrelser, hvilket støttes af en effekt på global funktion.

Effekten på kognition vurderet på deltaværdier er sammenlignelig med effekten af kolinesterasehæmmerbehandling. For de mere demente fremkommer den gennemsnitlige effekt overvejende som en stabilisering af tilstanden set i forhold til en betydelig progression i placebogruppen. Dette gælder specielt for effekten på ADL. Det følger dermed også, at færre patienter oplever en egentlig forbedring, men snarere en stabilisering eller en mindske progression. Både information og forventninger til behandlingen bør afpasses herefter. For effekten på agitation fandtes NNT = 17 [28]. En samlet analyse af de to seks månedersstudier bekræfter en signifikant effekt på agitation [29].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Bivirkninger**Kolinesterasehæmmere**

Cirka 10% af patienterne ophører med behandlingen på grund af bivirkninger [3-5]. Der er primært tale om forudsigelige kolinerge virkninger med gastrointestinal påvirkning såsom nedsat appetit, kvalme, vægttab eller diare. Bivirkningerne er dog oftest milde og forbigående. Ved langsom optitrering mindskes risikoen for bivirkninger. Hvis patienterne har bivirkninger i de første dage på en lav dosering, vil bivirkningerne normalt komme igen ved dosisstigning, men er hyppigst igen forbigående. Der er desuden beskrevet bradykardi, søvnforstyrrelser med livlige drømme til mareridt samt lægkramper.

Memantin

Hos en lille del af patienterne kan der udvikles konfusion [6]. Desuden er der beskrevet hovedpine, svimmelhed og sjældnere hallucinationer. Ved kombinationsbehandling [30] med en kolinesterasehæmmer er hyppigheden af konfusion fundet at være ca. 8% sammenlignet med 2% i placebo-gruppen [31].

Praktisk håndtering**Hvornår begyndes?**

Patienter med Alzheimers sygdom bør tilbydes medicinsk behandling jf. indikationsområderne. Da der i dag er mulighed for at behandle hele spektret af Alzheimers sygdom, kan det ligeledes anbefales, at også patienter, der har fået stillet en diagnose tidligere, får et tilbud om behandling. Behandlingsresponsen er individuelt, og effekten skal sammenholdes med den forventede progression i samme periode hos patienter, der ikke får behandling.

Demensgrad, indikation og tilskud

Indikationsområderne og reglerne for bevilling af individuelt tilskud er nu tilpasset ICD 10-inddelingen af demens i tre grader: let, moderat og svær demens. Dette spektrum dækker fra de meget milde tilfælde til den svært demente sengeliggende plejehjemspatient. En kort beskrivelse kan findes på Lægemedelstyrelsen hjemmeside. Vurderingen af demensgrad er en global vurdering, hvortil en skala som Mini Mental

State Examination (MMSE) kun kan være vejledende. Specielt er MMSE uegnet, hvis patienten har en udtalt afasi.

Hvornår stoppes?

Der kan ikke fastsættes en bestemt behandlingstid. Patienter, der diagnosticeres sent eller har et hurtigt progredierende forløb, har til tider kun gavn af antidemensmedicin i kortere tid, mens tidligt diagnosticerede eller patienter med en langsomt progredierende sygdom kan have gavn af behandling i adskillige år. Behandlingsvarigheden er derfor nødvendigvis individuel. Behandlingen bør fortsætte, til der ikke længere er effekt. Det kan klinisk være svært at afgøre, hvornår dette tidspunkt indtræder, og effekten kan vise sig inden for andre områder end kognition (Tabel 1). Det er derfor ikke tilstrækkeligt at fortage en MMSE. Det er vist, at seponering af behandling er signifikant relateret til, om der foreligger en sygeplejerapport eller ej [32]. Dette indikerer, at en tæt observation af patienten i vanligt miljø kan være nødvendig, for at man kan registrere effekten. I et randomiseret studie har man påvist, at patienter, der progredierer på det kognitive område (MMSE), kan have signifikant effekt i form af en stabiliseret ADL-funktion og stabil tilstand med færre adfærdsforstyrrelser målt med NeuroPsychiatric Inventory (NPI) ved fortsat behandling i forhold til ved et skift til dobbeltblindet placebo [33].

Hvis der opstår tvivl om, hvorvidt der fortsat er effekt, kan der holdes en behandlingspause på op til fire uger. Hvis der inden for de første uger sker en accelereret progression, indikerer det en fortsat effekt, og behandlingen anbefales genoptaget.

Kombinationsbehandling

Der foreligger dokumentation for bedre effekt af at kombinere memantin med donepezil hos patienter med Alzheimers sygdom i moderat-svær grad [31] i forhold til behandling med donepezil i monoterapi.

Andre demenssygdomme**Vaskulær demens**

Der foreligger to studier af behandling med donepezil ved ren vaskulær demens (uden Alzheimers sygdom) [34] og to studier

Tabel 2. Klinisk tilgængelige antidemenspræparater.

Generisk navn (handelsnavn)	Virkningsmekanisme	Startdosis	Anbefalet stigningsinterval	Anbefalet maks. dosis
Donepezil (Aricept)	Kolinesterasehæmmer	5 mg × 1	4 uger	10 mg × 1
Rivastigmin (Exelon)	Kolinesterasehæmmer	1,5 mg × 2	4 uger	4,5 mg × 2, evt. 6 mg × 2
Galantamin (Reminyl)	Kolinesterasehæmmer	4 mg × 2 (tabl.) 8 mg × 1 (caps)	4 uger	12 mg × 2 (tabl.) 24 mg × 1 (caps)
Memantin (Ebixa)	N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptor-antagonist	5 mg × 1	1 uge	10 mg × 2

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

af behandling med memantin [6]. Effekten er her mere usikker end ved Alzheimers sygdom, og ren vaskulær demens er ikke en godkendt indikation.

Demens med Lewy body og Parkinson-demens

Der er lavet et randomiseret, placebokontrolleret studie af virkningen af rivastigmin på henholdsvis demens med *Lewy body* (DLB) [35] og Parkinson-demens (PDD) [36] samt et mindre studie af anvendelse af donepezil ved PDD. I disse studier har man påvist en effekt af behandlingen på linje med effekten ved Alzheimers sygdom. For memantin findes der kun kasuistiske rapporter vedrørende DLB og ingen studier vedrørende PDD.

Frontotemporeal demens

Der forligger kun mindre, overvejende kasuistiske undersøgelser af behandlingen af frontotemporeal demens (FTD), og antidemenspræparater anbefales ikke til FTD-patienter.

Andre præparater**Østrogen**

Der er ingen evidens for, at østrogen har en effekt hverken som forebyggelse af Alzheimers sygdom hos postmenopausale kvinder eller som behandling af patienter med diagnosticeret Alzheimers sygdom [37].

E-vitamin

Der foreligger et studie [38] af behandling med højdosis vitamin-E (2.000 IE), hvor der ikke var signifikant effekt før en matematisk korrektion af en uheldig skævfordeling af de randomiserede patienter. Der er således ikke enighed om, hvorvidt studiet indikerer en mulig virkning af højdosis vitamin-E.

Ginkgo Biloba

Effekten af Ginkgo-præparater ved Alzheimers sygdom er usikker. Der foreligger over 50 randomiserede og placebo-kontrollerede, overvejende små undersøgelser. I ca. tre fjerdedele af undersøgelserne er der ikke påvist tegn på effekt, mens der i den sidste fjerdedel er påvist en vis effekt. Deltaværdien af behandlingseffekten – i de undersøgelser, hvor man har fundet tegn på virkning – er ca. 25% af, hvad man i gennemsnit kan forvente af en kolinesterasehæmmerbehandling [39].

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer

Der er ingen evidens for at anvende nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID)-præparater til behandling af Alzheimers sygdom [40].

Fremtidens behandling af Alzheimers sygdom

Der er flere forskellige typer præparater i klinisk afprøvning. Hovedparten af præparaterne er forsøg på at udvikle sygdomsmodificerende behandling, specielt ved påvirkning af

amyloidaflejringerne i hjernen. Her omtales kun visse af de præparater, der er i klinisk afprøvning. Hertil hører stoffer til hæmning af enzymet gamma-sekretase, der er årsag til kløvningen af amyloid-*precursor*-proteinet (APP), der er forløberen for amyloid. Man forsøger desuden med både passiv vaccination i form af intravenøs tilførsel af specifikke antistoffer og med aktiv vaccination i form af amyloidantigener. Ved undersøgelser af transgene mus har man påvist, at det amyloid, der er udfældet i plaques, ikke er statisk bundet, og at vaccinationsbehandling kan fjerne en del af den amyloid fra hjernen. Der er desuden nyere NSAID-lignende præparater på vej i klinisk afprøvning.

Konklusion

Patienter med Alzheimers sygdom bør tilbydes medicinsk behandling. De nuværende behandlinger opfattes som symptomatiske, og data indikerer ikke, at behandlingen ændrer den bagvedliggende sygdomsproces, eller at patienten lever længere. Alzheimers sygdom er en neurondegenerativ lidelse, der progredierer, og i gennemsnit giver behandling en parallelforskydning af forløbet med 6-12 måneder. Dette må ikke forveksles med behandlingstiden. Visse patienter kan have gavn af behandling gennem flere år. Ved vurdering af effekt skal der tages højde for, hvad patienten forventeligt ville have progredieret til i samme periode uden behandling.

Korrespondance: Peter Johannsen, H:S Hukommelsesklinikken, afsnit 6702, Neurologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: peterj@dadlnet.dk

Antaget: 20. marts 2006

Interessekonflikter: Forfatteren har inden for de seneste fem år modtaget honorar for foredrag og/eller konsulentarbejde fra følgende firmaer med relevans for artiklen: Jannsen-Cilag, Lundbeck, Novartis og Pfizer.

Litteratur

- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
- Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.
- Birks J, Grimley EJ, Iakovidou V et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.
- Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.
- Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.
- Claxton K, Neumann PJ, Araki S et al. Bayesian value-of-information analysis: An application to a policy model of Alzheimer's disease. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:38-55.
- AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
- Burns A, Lawlor B, Craig S. Assessment scales in old age psychiatry. London: Martin Dunitz Ltd, 1999.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

10. Caban-Holt A, Bottiggi K, Schmitt FA. Measuring treatment response in Alzheimer's disease clinical trials. *Geriatrics* 2005(suppl:3-8).
11. Leber P. Criteria used by drug regulatory authorities. I: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H et al, red. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2002:376-87.
12. Clegg A, Bryant J, Nicholson T et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:497-507.
13. Fillit HM. The pharmacoeconomics of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care* 2000;6:S1139-S1144.
14. Jones RW, McCrone P, Guilhaume C. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease: an analysis based on a probabilistic Markov model from a UK perspective. *Drugs Aging* 2004;21:607-20.
15. Winblad B, Brodaty H, Gauthier S et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:653-66.
16. Winblad B, Wimo A, Almkvist O. Outcome measures in Alzheimer's disease: do they go far enough? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11(suppl 1):3-10.
17. Mohs RC, Doody RS, Morris JC et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-8.
18. Winblad B, Engedal K, Soininen H et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
19. Gauthier SG. Alzheimer's disease: the benefits of early treatment. *Eur J Neurol* 2005;12(suppl 3):11-6.
20. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S et al. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:310-4.
21. Livingston G, Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:919-25.
22. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD et al. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:624-33.
23. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169:557-64.
24. Ritchie CW, Ames D, Clayton T et al. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:358-69.
25. Feldman H, Gauthier S, Hecker J et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
26. Holmes C, Wilkinson D, Dean C et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:214-9.
27. Bullock R, Dengiz A. Cognitive performance in patients with Alzheimer's disease receiving cholinesterase inhibitors for up to 5 years. *Int J Clin Pract* 2005;59:817-22.
28. Reisberg B, Doody R, Stoffler A et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
29. Gauthier S, Wirth Y, Mobius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:459-64.
30. Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:81-5.
31. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.
32. Frankfort SV, Appels BA, de Boer A et al. Discontinuation of rivastigmine in routine clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1167-71.
33. Johannsen P, Salmon E, Hampel H et al. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's. *CNS Drugs* 2006;20: 311-325.
34. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004395. DOI: 10.1002/14651858.CD004395.
35. McKeith I, Del ST, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
36. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
37. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M et al. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003799. DOI: 10.1002/14651858.CD003799.
38. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
39. Kurz A, van Baelen B. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:217-26.
40. Tabet N, Feldman H. Indomethacin for the treatment of Alzheimer's disease patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003673. DOI: 10.1002/14651858.CD003673.

Psykofarmakologisk behandling af psykiatriske symptomer og adfærdsforstyrrelser ved demens

Overlæge Annette Lolk &
ledende overlæge Niels Christian Gulmann

Syddansk Universitet, Klinisk Institut,
Forskningsenheden for Psykiatri, Psykiatrisk Afdeling P, og
Århus Universitetshospital, Gerontopsykiatrisk Afdeling,
Psykiatrien i Århus Amt

Demens defineres som et syndrom, der er forårsaget af sygdom i hjernen og primært kommer til udtryk i svækkelse af den kognitive funktion. Imidlertid er det som regel ikke primære symptomer som hukommelsesproblemer og tiltagende

behov for hjælp, som belaster patient og pårørende mest. Det er således påvist i flere undersøgelser, at det er følger tilstande til demens i form af psykiatriske symptomer og adfærdsmæssige forstyrrelser, der fører til behov for udgiftstunge foranstaltninger som f.eks. plejehjemsindflytning. Tidligere blev disse symptomer kaldt sekundærsymptomer, men i 1996 blev de samlet under betegnelsen *behavioral and psychological symptoms of dementia* (BPSD) [1]. BPSD omfatter emotionelle symptomer som angst, depression, eufori og apati samt psykotiske symptomer som misidentifikation (agnosi), hallucinationer og vrangforestillinger og adfærdsforstyrrelser i form af motorisk eller verbal hyperaktivitet, nedsatte hæmninger og verbal og fysisk aggression.