

# Bivirkninger som årsag til seponering af donepezil ved Alzheimers demens

Læge Tanja Korfitsen Carøe & overlæge Claus Moe

## ORIGINALARTIKEL

Bispebjerg Hospital,  
Geriatrisk Afdeling G

## RESUME

**INTRODUKTION:** At undersøge hyppigheden af bivirkninger (*adverse events*, AE) som årsag til seponering af donepezil-behandling ved demens af Alzheimers type (DAT) i en geriatrisk hukommelsesenhed.

**MATERIALE OG METODER:** Femårig retrospektiv opgørelse af 123 donepezilbehandlede patienter, der var diagnosticeret med DAT eller blandet demens i en geriatrisk hukommelsesenhed. I materialet indgik samtlige patienter, som blev behandlet med donepezil og fulgt i 12 måneder, i hukommelsesenheden i perioden fra 14.03.01 til 07.04.06.

**RESULTAT:** Af de 123 patienter havde 106 (86%) DAT og 17 (14%) blandet demens. I alt 100 (81%) var kvinder og 23 (19%) mænd. Medianalderen var 84 år. Seksogtyve (21%) af patienterne fik seponeret behandlingen i løbet af de 12 måneder pga. AE. De hyppigste AE var kvalme/opkast, diarre og nedsat appetit.

**KONKLUSION:** 21% af patienterne fik seponeret behandlingen med donepezil i løbet af 12 måneder grundet AE. De hyppigst forekommende AE var kvalme/opkast, diarre og nedsat appetit. De fleste seponeringer forekom i de første tre måneder, men der forekom også seponeringer efter seks måneder. Behandlingen bør derfor følges løbende med nem adgang til hukommelsesklinikken i tilfælde af AE.

I Danmark lider ca. 55.000 personer af demens, og der diagnosticeres ca. 19.000 nye tilfælde om året [1]. Prævalensen stiger med alderen. Center for Demensforskning på Odense Universitetshospital har foretaget en litteratursøgning af metaanalyser på studier i Europa og Nordamerika, som er publiceret på engelsk, tysk eller fransk siden 1985, og ud fra dem foretaget et skøn over prævalensen af demens. Ifølge studiet er prævalensen 1,4% i alderen 65-69 år stigende til 39,2% for personer over 95 år [1].

Demens af Alzheimers type (DAT) er den hyppigste form for demens. Den findes i en arvelig form, ofte med tidligere debut, som udgør ca. 1% af tilfældene. Desuden findes en sporadisk form med senere debut, som udgør langt hovedparten af tilfældene [2].

Donepezil bruges til behandling af demens af Alzheimers type i let til middelsvær grad.

Fase III-registreringsundersøgelser af donepezil af henholdsvis 30-, 15- og 30 ugers varighed har vist,

at præparatet tolereres godt med kun få væsentlige bivirkninger. Som kriterier for DAT anvendtes *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised*. Medianalderen i studierne var 74 år. De hyppigste AE var kvalme/opkastning og diarre [3-5].

Formålet med undersøgelsen var at undersøge hyppigheden af bivirkninger (*adverse events*, AE) som årsag til seponering af donepezilbehandling ved demens af Alzheimers type i en geriatrisk hukommelsesenhed.

## MATERIALE OG METODER

Nærværende undersøgelse er en femårig retrospektiv opgørelse af donepezilbehandlede patienter, der var diagnosticeret med demens af Alzheimers type eller blandet demens.

I materialet indgår samtlige patienter med diagnosen DAT eller blandet demens, som blev behandlet med donepezil og fulgt i 12 måneder i en geriatrisk hukommelsesenhed på Bispebjerg hospital i perioden fra 14.03.01 til 07.04.06. Patienterne blev fulgt med klinisk kontrol dag 0, efter en måned, tre måneder, seks måneder og 12 måneder. Langt de fleste patienter blev udredt og behandlet af de samme to læger.

Som diagnostiske kriterier for demens af Alzheimers type anvendtes *International Classification of Diseases (ICD)-10*-kriterierne [2].

Udredning for demens foregik ved anamneseoptag, somatiske og parakliniske undersøgelser og kognitive test. I de tilfælde, hvor der var tvivl om diagnosen, blev patienten – ud over ved geriatrer – vurderet af en gerontopsykiater og/eller neuropsykolog [6].

Behandlingen startede på 5 mg dagligt og optrappedes til 10 mg dagligt efter fire uger, såfremt patienten tålte 5 mg. I tilfælde af AE var der mulighed for at trække ned i dosis, hvis patienten ytrede ønske herom, eller lægen mente, at det var nødvendigt.

Ved optælling af forekomst af AE blev alle registrerede symptomer medtaget, også selv om de ikke ansås for at være relaterede til behandlingen. Symptomer er medtaget, blot de har været til stede en gang.

Seponeringstidspunkt er angivet som den måned, hvori patienten er ophørt med at tage medicinen.

nen. Måneder regnedes som varende 30 dage med skæringsdag den 15., fra hvilken dag der blev rundet op til næste måned. Patienter i donepezilbehandling blev fulgt i 12 måneder, hvorefter de overgik til fortsat behandling hos egen læge. Personer, der overgik til egen læge mellem den tiende og den 12. måned (to overgik til egen læge efter ti måneder og seks personer efter 11 måneder) på grund af ferieperioder eller lignende, er dog medtaget i materialet.

Af de 133 inkluderede patienter bortfaldt ti undervejs. Fire patienter overgik til anden behandler inden for det første år, en patient døde, og det var ikke muligt at finde ud af, om det var før eller efter et års behandling, hvorfor patienten udgik af materialet, fire patienter ønskede ikke længere præparatet efter få måneders behandling, en patient udgik pga. dårlig kompliance.

Der er ikke foretaget bortfaldanalyse, da bortfaldet er begrænset (8%).

**RESULTATER**

Af de 123 inkluderede patienter havde 106 (86%) DAT og 17 (14%) blandet demens.

I alt 100 patienter (81%) var kvinder, og 23 patienter (19%) mænd. Medianalderen var 84 år.

I alt 97 patienter (79%) gennemførte behandlingsforløbet på ca. et år, 26 (21%) af patienterne fik seponeret behandlingen pga. AE. Af de 123 udviklede 94 patienter (76%) AE i behandlingsforløbet (Figur 1). I alt 68 af de 97 patienter, der gennemførte 12 måneders behandling, udviklede AE på et eller andet tidspunkt i løbet af behandlingsperioden.

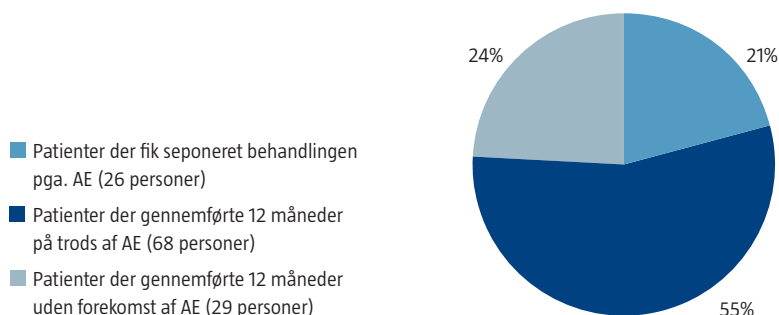
Fordelingen af AE og årsag til seponering fremgår af Tabel 1. De hyppigst forekommende AE og årsag til seponering var kvalme/opkast, diarre og nedsat appetit.

I alt 88 (72%) af de 123 patienter blev forsøgt justeret op i dosis til 10 mg dagligt. I alt 64 af de 88 patienter udviklede efterfølgende AE, hvilket førte til seponering i 11 tilfælde. Femogtredive af de 64 patienter gennemførte behandlingsforløbet med 10 mg dagligt trods forekomst af AE, mens 19 af de 64 patienter måtte trappes ned i dosis til 5 mg dagligt, hvorefter de 18 patienter gennemførte behandlingsforløbet. I alt 35 (28%) patienter blev ikke optrappet til 10 mg dagligt enten grundet lav vægt (syv patienter) eller forekomst af AE. Af de 35 patienter udviklede 30 AE, og 15 af de 30 patienter fik seponeret deres behandling pga. AE (Figur 2).

I alt 73% (19 patienter) af alle seponeringer fandt sted i løbet af de første tre måneder. 12% (tre patienter) fik seponeret behandlingen i tidsrummet mellem 4. og 6. behandlingsmåned og 15% (fire patienter) efter seks måneders behandling: en person

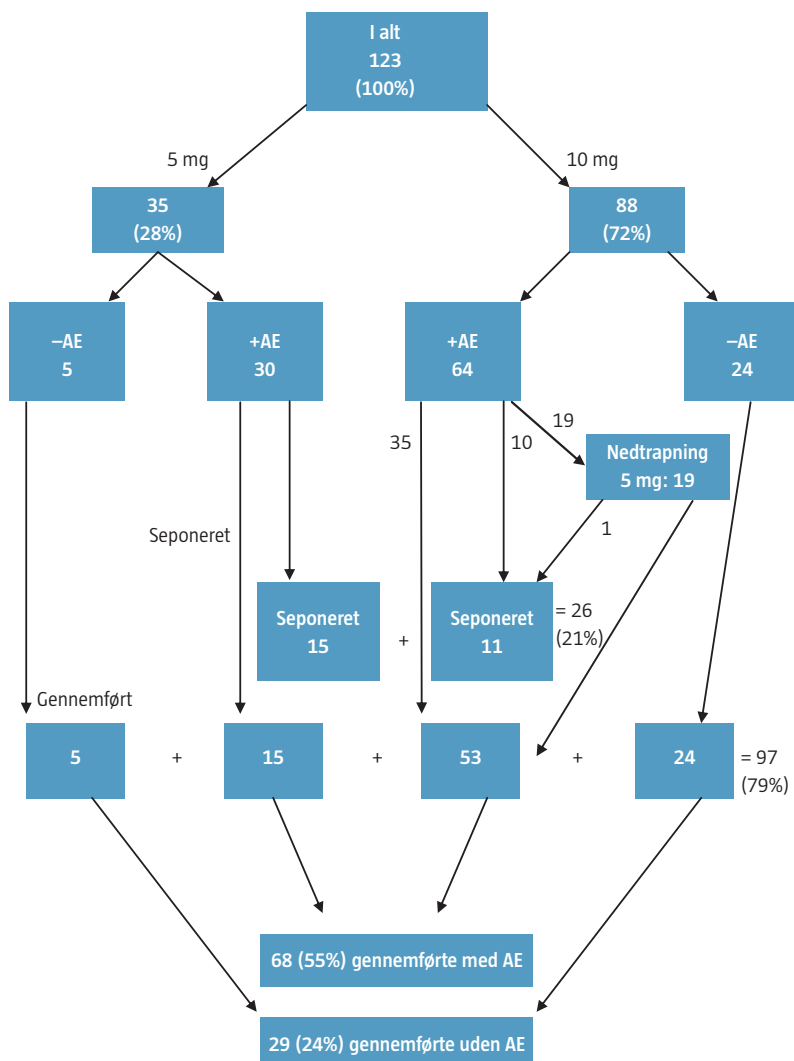
**FIGUR 1**

Fordelingen af de 123 inkluderede patienter med hensyn til gennemført behandling med og uden bivirkninger samt den procentdel, der fik seponeret behandlingen på grund af bivirkninger. AE = bivirkninger (adverse events)



**FIGUR 2**

Flowdiagram over antal donepezilbehandlede patienter. Alle procentangivelser er ud af hele materialet – altså de 123 inkluderede patienter. AE = bivirkninger (adverse events)





TABEL 1

Hypigheder af bivirkninger (AE) og af seponering pga. AE hos de 123 inkluderede patienter. Tal i parentes viser den procentvise andel. Samlede procenttal overstiger 100%, da flere typer AE til behandlingen forekommer samtidigt hos nogle af patienterne; 25 patienter havde to typer AE i løbet af behandlingsforløbet. Tre patienter havde tre typer AE i løbet af behandlingsforløbet. En patient havde fire typer AE i løbet af behandlingsforløbet.

Bivirkninger	Antal personer med pågældende AE af de 123 inkluderede	Antal personer der fik seponeret behandlingen pga. AE
Kvalme og opkastning	25 (20)	5 (4)
Diarre <sup>a</sup>	13 (11)	4 (3)
Nedsat appetit	13 (11)	3 (2)
Svimmelhed	12 (10)	2 (2)
Konfusion	12 (10)	1 (1)
Søvforstyrrelser <sup>b</sup>	11 (9)	2 (2)
Træthed	9 (7)	–
Mavekneb/gastrointestinale symptomer	8 (7)	1 (1)
Vægttab	7 (6)	–
Bradykardi	6 (5)	2 (2)
Øvre dyspepsi <sup>c</sup>	6 (5)	2 (2)
Dyspnø/bronkospasme	4 (3)	2 (2)
Adfærsændringer	4 (3)	–
Ben uro/lægkramper	3 (2)	–
Imperiøs vandladningstrang	3 (2)	–
Udslæt/kløe	3 (2)	–
Smerte	3 (2)	–
Ulcer/blodigt opspyt	2 (1)	2 (2)
Mors	2 (2)	2 (2)
Ængstelse	2 (2)	1 (1)
Kramper	2 (2)	1 (1)
Hallucinationer	2 (2)	–
Hovedpine	2 (2)	–
Paranoide symptomer	2 (2)	–
Angst	2 (2)	–
Obstipation	2 (2)	–
Lipotymi	1 (1)	1 (1)
Bevægelsesforstyrrelser (ekstrapyramidale symptomer)	1 (1)	1 (1)
Tristhed	1 (1)	1 (1)
Urinvejsinfektion	1 (1)	–
Forlænget QT	1 (1)	–
Paræstesier	1 (1)	–
Næseblødning	1 (1)	–
Øget tryk i øjet	1 (1)	–
Øget svedtendens	1 (1)	–
Øget spyttflåd	1 (1)	–
Dehydrering	1 (1)	–
Susende fornemmelse i hovedet	1 (1)	–

a) Diarre indbefatter også lind afføring.

b) Søvforstyrrelse inkluderer livlige drømme, mareridt og natlig uro.

c) Øvre dyspepsi betegner gastrit og epigastriske smerter.

pga. krampeanfald, en person pga. bronkospasme og to personer pga. øvre dyspepsi (**Figur 3**).

## DISKUSSION

Gennemførelsesprocenten i nærværende undersøgelse på 79% var relativt høj trods en samtidig høj forekomst af AE. Det kan skyldes muligheden for at bibeholde patienterne på 5 mg dagligt eller reducere

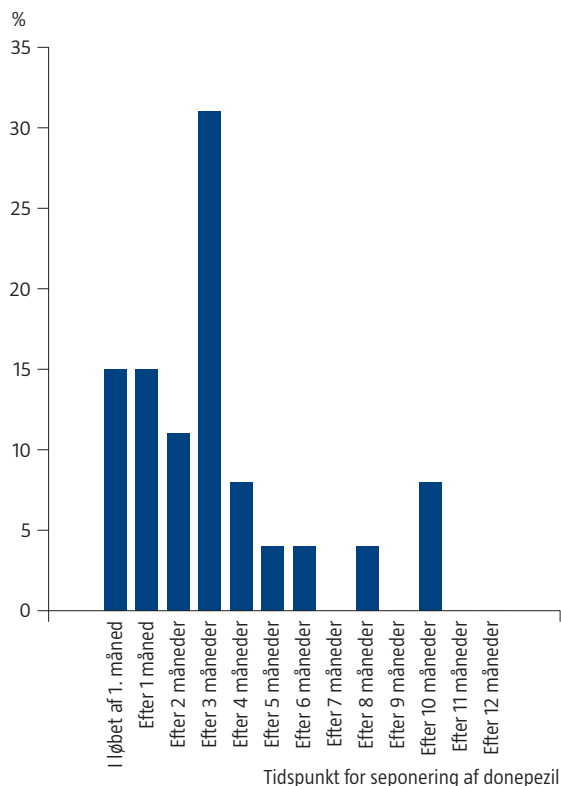
dem i dosis fra 10 mg til 5 mg dagligt i tilfælde af AE. I fase III-undersøgelserne lå gennemførelsesprocenterne mellem 68% og 90% alt afhængigt af, om der blev givet 5 eller 10 mg dagligt [3-5].

Forekomsten af AE i nærværende undersøgelse var på 76%. I fase III-undersøgelserne blev forekomsten af AE alene anført af Burns *et al* (1999) [5], der fandt en forekomst på 82%. De hyppigste forekom-



FIGUR 3

Oversigt over hvornår i behandlingsforløbet donepezil blev seponeret, vist i procent fra 1. dag til 12. måned



mende AE var gastrointestinale klager i form af kvalme/opkast og diarre, hvilket også var tilfældet i fase III-undersøgelserne [3-5]. I nærværende undersøgelse var medianalderen på 84 år altså væsentlig højere end i fase III-undersøgelserne, hvor den var på 74 år, og alle henviste patienter til hukommelsesenheden blev inkluderet. Geriatrike patienter har ofte konkurrerende sygdomme, såkaldt multimorbiditet, hvorfor denne patientpopulation er mere fragil over for homøostatiske ændringer, og det kan i sig selv medvirke til højere forekomst af AE.

På grund af forskelle i undersøgelsesdesign kan seponeringshyppigheden på 21% pga. AE ikke direkte sammenlignes med tallene fra fase III-undersøgelserne, hvor seponeringshyppighederne lå mellem 4% og 18% afhængig af, hvorvidt der blev givet 5 mg dagligt eller 10 mg dagligt. In- og eksklusionskriterierne i nærværende undersøgelse og fase III-undersøgelserne er forskellige med selektionsbias til følge. Der kan forekomme en underrapportering i foreliggende undersøgelse, idet der i fase III-undersøgelserne naturligt var fokus på observerede symptomer (AE), således at alle rapporterede AE blev noteret. I de kliniske observationer, som ligger til grund

for nærværende retrospektive opgørelse, er der taget udgangspunkt i lægejournaler fra den kliniske hverdag, og det må formodes, at lægerne i deres notater har virket som fagligt filter og dermed sorteret i de oplysninger, som patienten er kommet med. Hermed er kun de for lægen vigtige informationer noteret. Endelig var behandlingsvarigheden længere i nærværende studium end i fase III-undersøgelserne.

De fleste seponeringer foregik i de første tre måneder af behandlingsperioden. Dog forekom efter seks måneders behandling seponering pga. nogle væsentlige AE som krampeanfald, øvre dyspepsi og bronkospasme. Det kan ikke udelukkes, at de omtalte AE skyldes behandlingen, som pga. den kolinerge effekt disponerer til både øget syreproduktion i mavesækken og derved til øvre dyspepsi og til kontraktion af bronkierne, hvilket kan forårsage bronkospasme. Behandlingen bør derfor følges med kontrol af helbredssituationen gennem hele forløbet.

### KONKLUSION

I den geriatrike hukommelsesenhed fik 21% af patienterne i løbet af de første 12 måneders behandling seponeret donepezil grundet AE. De hyppigste forekommende AE var gastrointestinale klager i form af kvalme/opkast og diarre, hvilket også var tilfældet i fase III-undersøgelserne. De fleste seponeringer foregik i de første tre måneder af behandlingsperioden, men der forekom også seponeringer efter seks måneders behandling. Behandlingen bør derfor følges løbende med nem adgang til hukommelsesenheden af patienterne selv eller pårørende samt hjemmepleje, hvis der måtte opstå AE.

**KORRESPONDANCE:** Tanja Korfitsen Carøe, Bellmansgade 35, st. tv. DK-2100 København Ø. E-mail: tanja.korfitsen@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 21. april 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

### LITTERATUR

- Demens – den fremtidige tilrettelæggelse af sundhedsvæsenets indsats vedrørende diagnostik og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 2001.
- Waldemar G, Bruhn P, Dam A M et al. Referenceprogram for demensudredning. København: Dansk neurologisk selskab, 1998.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil inpatients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136-45.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease. *Arch Int Med* 1998;158:1021-31.
- Burns A, Rossor M, Hecker J et al. The effects of Donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 1999;10:237-44.
- Moe C. Demens – diagnostik og behandling på en geriatrik hukommelsesenhed. *Ugeskr læger* 2006;168:2167-71.