

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

På trods svaghederne har observationelle studier haft væsentlig betydning for anvendelsen af en række lægemidler, f.eks. lavdosisaspirin til forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom og østrogenbehandling til forebyggelse af osteoporose (se også Tabel 2). De relativt få undersøgelser, som har sammenlignet resultater fra randomiserede undersøgelser og observationelle studier af samme problemstilling, finder en tæt men dog ikke perfekt korrelation [10] på trods af de væsentlige forskelle mellem de to studiedesign (Tabel 1).

**Konklusion**

Såvel randomiserede undersøgelser som observationelle studier af lægemidlers effekter har styrker og svagheder. Randomiserede undersøgelser anvendes bedst i undersøgelser af lægemidlers biologiske effekt, mens observationelle studier er nødvendige til undersøgelse af effekter og bivirkninger ved brug i daglig klinisk praksis. Der er således brug for såvel randomiserede undersøgelser som observationelle studier til vurdering af lægemidlers effekter og bivirkninger. Grundig vurdering af de specifikke styrker og svagheder er nødvendig for fortolkningen af disse undersøgelser og dermed for evidensbaseret brug af lægemidler.

Korrespondance: Steffen Christensen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: sc@dmce.au.dk

Antaget: 21. december 2008

Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

1. Strom BL. Pharmacoepidemiology, 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2005.
2. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323-37.
3. Sørensen HT, Lash TL, Rothman KJ. Beyond randomized controlled trials: a critical comparison of trials with nonrandomized studies. *Hepatology* 2006;44:1075-82.
4. Sørensen HT. Regional administrative health registers as a resource in clinical epidemiology. A study of options, strengths, limitations and data quality provided with examples of use. *Int J Risk Safety Med* 1997;10:1-22.
5. Gaist D, Sørensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997;44:445-8.
6. Stampfer M. Commentary: hormones and heart disease: do trials and observational studies address different questions? *Int J Epidemiol* 2004;33:454-5.
7. Thomsen RW. The lesser known effects of statins: benefits on infectious outcomes may be explained by »healthy user« effect. *BMJ* 2006;333:980-1.
8. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-20.
9. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:291-303.
10. Concato J. Observational versus experimental studies: What's the evidence for a hierarchy? *NeuroRx* 2004;1:341-7.

## Behandling af demenssygdomme – hvem skal behandles?

Overlæge Steen G. Hasselbalch &  
institutchef Jens Peter Kampmann

Rigshospitalet, Neurocentret, Nationalt Videnscenter for Demens,  
Hukommelsesklinikken, og  
Lægemiddelstyrelsen, Institut for Rationel Farmakoterapi

Sundhedsstyrelsen udgav i maj 2008 en medicinsk teknologivurdering (MTV) vedrørende udredning og behandling af demens [1]. Denne MTV-rapport tog udgangspunkt i en MTV-rapport, som blev gennemført af det svenske MTV-institut, og som forventes snarligt publiceret [2]. På baggrund af disse rapporter og nylige evidensbaserede retningslinjer [3] gives en status over den medicinske behandling af de hyppigst forekommende demenssygdomme. Der omtales udelukkende behandling med de specifikke demenslægemidler: acetylkolinesterasehæmmere (AChEI) og N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonisten memantin. Det skal understreges, at

medicinsk behandling ikke kan stå alene og altid bør ledsages af anden ikkefarmakologisk behandling, herunder rådgivning, støtte, og sociale tilbud, som i sig selv har vist en effekt på sygdomsforløbet [4].

Ved Alzheimers sygdom (*Alzheimer's disease*, AD), *Lewy body*-demens (*dementia with Lewy bodies*, DLB) og demens ved Parkinsons sygdom (*Parkinson's disease dementia*, PDD) ses bl.a. tab af acetylkolin-producerende nerveceller, og AChEI modvirker effekten af dette tab ved at forsinke nedbrydningen af acetylkolin i synapsespalten. Ved AD ses endvidere en kronisk hyperaktivering af glutamatreceptoren NMDA, og memantin er en partiel antagonist til denne receptor. Ingen kliniske studier af hverken AChEI eller memantin har vist sygdomsmodificerende effekt, og behandlingen med disse midler betragtes som rent symptomatisk (Figur 1).

Fælles for de fremadskridende demenssygdomme er, at de opdeles i tre stadier iflg. *International Statistical Classification of Diseases* (ICD)-10-kriterier for demens [5]: *let* stadie, karakteriseret ved at personen har påvirket dagligt funktionsniveau,

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

men ikke i en grad, der forhindrer, at patienten kan leve uden hjælp fra andre; *moderat* stadie, hvor den kognitive dysfunktion gør, at patienten i praksis ikke kan leve alene, idet kun simple dagligdagsaktiviteter kan udføres; og *svært* stadie, hvor patienten er helt afhængig af hjælp i alle døgnets timer til bl.a. personlig hygiejne og spisning.

### Klinisk meningsfuld effekt af behandling

Hvad der kan betegnes som meningsfuld effekt er fortsat om-diskuteret og har undertiden ført til voldsom debat, som det skete i forbindelse med en revision af retningslinjerne fra det engelske *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) i 2006, der var meget kritisk over for brugen af medicin mod demens, hvilket medførte voldsomme indvendinger fra eksperter, patientorganisationer og medicinalfirmaer. Der er ingen anvendelige biomarkører for demenssygdommens progression, og ændringer på kliniske skalaer for f.eks. kognition, adfærd og funktionsniveau anses for de mest pålidelige effektmål for behandling, som også korrelerer til mål for pårørendebelastning og omkostninger [6].

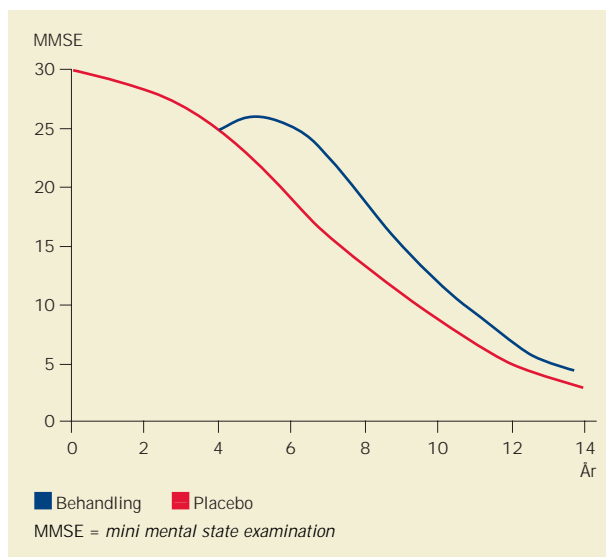
### Alzheimers sygdom

AD er den hyppigste årsag til demens og forekomsten stiger stærkt med alderen. Ved AD aggregerer et toksisk protein (beta-amyloid) som ekstracellulære *plaques*, hvilket medfører neuronal degeneration og dannelse af intracellulære filamenter af et andet protein (tau). Det anslås, at ca. 50.000 personer lider af Alzheimers sygdom i Danmark. Sygdommen debuterer snigende med hukommelsesbesvær for nylige begivenheder og progredierer gradvist over flere år med påvirkning af flere kognitive områder, psykiske symptomer og adfærdsstyrrelser (samlet betegnet *Behavioral and Psychiatric Symptoms in Dementia*, BPSD).

### Let til moderat Alzheimers sygdom

Baseret på 19 større studier af alle tre AchEI er der dokumenteret en moderat, men dog klinisk relevant effekt på kognitiv funktion ved let til moderat Alzheimers sygdom [1, 2]. Baseret på 12 AchEI-studier af mindst seks måneders varighed er der ligeledes påvist en klinisk relevant effekt på global funktion (målt som generel vurdering af kognition, adfærd og daglige aktiviteter baseret på et struktureret interview med både patient og pårørende).

Effekten på dagligdagsfunktioner (*activities of daily living* (ADL)-funktioner) er dårligere belyst, idet færre studier isoleret har målt på denne parameter og da oftest som sekundært effektmål. Generelt var gennemsnitsværdier af de anvendte ADL-skalaer stabile over seks måneder (og dermed uden forbedring), mens patienter i placebo-grupperne forværredes. Et par studier af donepezil med ADL-funktioner som primært effektmål fandt effekt, og et studie tydede på, at klinisk relevant tab af ADL-funktion kunne udskydes i fem måneder. Dette modsiges af et studie, i hvilket man ikke fandt tegn til, at



Figur 1. Skematisk fremstilling af et gennemsnitligt forløb af en demenssygdom uden behandling (placebo) og med behandling. Behandlingen stabiliserer forløbet over et par år, før der igen sker en forværring, idet effekten er rent symptomatisk. Forskellen mellem den røde og blå linje angiver effekten af behandlingen, og denne effekt aftager med tiden.

plejehjemsanbringelse blev udskudt ved donepezilbehandling. Sidstnævnte studie havde dog ikke styrke til at måle på dette effektmål pga. et utilstrækkeligt antal inkluderede patienter. Der er kun et studie (donepezil), der har haft BPSD-symptomer som primært effektmål, og her fandtes ingen effekt på totalscore, men dog på enkelte symptomer (agitation/aggression). Samlet set bør AchEI forsøges til behandling af AD i let til moderat stadie [3].

Ved AD i let grad konkluderer MTV-rapporten endvidere på baggrund af to studier, at memantin har en begrænset – men ikke klinisk relevant – effekt på den globale funktion og kognition [1]. Memantin kan anvendes ved moderat til svær AD (se nedenfor), men findes ikke indiceret ved let AD [3].

### Svær Alzheimers sygdom

Generelt kan effektstørrelser i studier af let til moderat og svær AD vanskeligt sammenlignes pga. forskellighed i symptomer og anvendte skalaer. Ved svær Alzheimers sygdom er der ikke fundet entydig effekt af AchEI. I MTV-rapporten omtales to studier af donepezil [1], hvor der fandtes effekt på kognition og mindre forværring af ADL-funktioner i det ene. I det andet studie angav pårørende, at de anvendte 52 minutter mindre pr. dag på at hjælpe patienten med ADL-funktioner. En metaanalyse af tre rivastigminstudier og en post hoc-analyse af fire studier af galantamin viste effekt af aktiv behandling ved svær Alzheimers sygdom, som i analysen af rivastigminstudierne var større end hos patienter med let Alzheimers sygdom, men disse studier var ikke primært designet til vurdering af AchEI ved svær demens. Donepezil er i USA

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

godkendt til indikationen svær AD, men i Danmark har ingen af de tre AchEI denne indikation.

I MTV-rapporterne omtales tre studier af memantins effekt ved moderat til svær Alzheimers sygdom [1, 2]. I to af tre studier fandtes effekt på global funktion. I to studier, som målte kognitiv funktion, fandtes effekt i det ene studie. I to af tre studier fandtes endvidere effekt på ADL-funktioner.

Pga. af overlappende indikationsområder vil det være muligt at kombinere AchEI og memantin ved moderat AD. Et enkelt studie har undersøgt effekten af tillæg af memantin til igangværende donepezilbehandling, og i forhold til monoterapi fandtes effekt af kombinationsterapi på global funktion, kognition, ADL-funktioner og BPSD. Denne effekt var af samme størrelsesorden som den, der er fundet for monoterapi med AchEI i forhold til placebo. Dette medfører, at man efter konkret vurdering i den enkelte patient kan overveje kombinationsbehandling ved moderat AD, og behandling med memantin kan forsøges som monoterapi ved svær AD [3].

#### Lewy body-demens og demens ved Parkinsons sygdom

Både ved DLB og PDD ophobes Lewy-legemer i visse nerveceller. Lewy legemer består af abnorme aggregater af proteinet alfa-synuclein, som har betydning for neuronal kommunikation. DLB og PDD er karakteriseret af demens med fluktuerende funktionsniveau pga. vekslende bevidsthedspåvirkning, symptomer på Parkinsons sygdom og livlige synshallucinationer. Ved DLB optræder demenssymptomer samtidigt med symptomer på Parkinsons sygdom, mens PDD først optræder flere år efter debut af de motoriske symptomer. Ved begge sygdomme er der påvist en meget markant nedsat kolinerg aktivitet. Der er ingen studier af tilstrækkelig kvalitet, der kan dokumentere effekt af donepezil eller galantamin ved disse sygdomme, og effekten af memantin er ikke undersøgt [1]. Rivastigmin har i et studie vist effekt på BPSD og kognition ved DLB, og ved PDD har rivastigmin i tre studier vist effekt på alle fire parametre (global funktion, kognition, ADL-funktioner og BPSD). Effekttørrelser er på niveau med dem, som er påvist ved AD. Da det fortsat er uklart, om der er tale om en AchEI-klasseeffekt, bør rivastigmin forsøges som behandling mod disse sygdomme.

#### Vaskulær demens

Vaskulær demens (VaD) dækker over en heterogen gruppe af sygdomme, både småkars- og storkarsygdomme, som afficerer det omgivende væv primært igennem iskæmiske skader. Hverken kolinesterasehæmmere eller memantin har vist entydig effekt ved VaD. Der foreligger to større studier af donepezil, et af galantamin og to af memantin. I en nylig metaanalyse af disse studier fandtes signifikant effekt på kognition med noget mindre effekttørrelse end for AD og ingen effekt på global funktion, ADL-funktion eller BPSD [7]. Der kan være flere forklaringer på den manglende effekt: 1) neurotransmitterdysfunktion spiller en mindre rolle i den samlede

#### Faktaboks

Alzheimers sygdom (AD) er den hyppigste årsag til demens med ca. 50.000 patienter i Danmark. AD kan forsøges behandlet med acetylkolin-esteraseinhibitorer eller glutamatantagonisten memantin.

*Lewy body*-demens og demens ved Parkinsons sygdom kan forsøges behandlet med rivastigmin.

Effekten er moderat og udelukkende symptomatisk.

Behandlingen bør vurderes løbende, og ved mistanke om manglende effekt kan man holde pause i op til fire uger. Øges symptomerne mærkbart i denne periode, genoptages behandlingen.

Potentielle fremtidige sygdomsmodificerende behandlinger omfatter midler til at reducere beta-amyloidproduktionen samt neuroprotektive midler.

patogenese, 2) de inkluderede patientgrupper var inhomogene med forskellig patofysiologi, 3) skalaer til vurdering af effekt var ikke specifikt designet til VaD. Samlet set har AchEI og memantin ikke vist klinisk effekt ved ren VaD [1], men foreligger der AD med cerebrovaskulær sygdom (også kaldet *mixed demens*), bør behandling tilbydes, ligesom VaD skal behandles som anden cerebrovaskulær sygdom med forebyggende behandling og reduktion af risikofaktorer.

#### Frontotemporal demens

FTD dækker over en heterogen gruppe af relativt sjældne sygdomme, som primært afficerer frontal- og temporallapper med tidlig debut af adfærdsfyrstyrrelser og afasi. Der er et enkelt lille studie af donepezil ved FTD, som ikke fandt effekt, og derudover findes ingen studier af specifik demensmedicin ved FTD.

#### Hvor længe skal behandlingen fortsættes?

Behandlingen bør følges tæt, første gang efter ca. tre måneder og derefter 1-2 gange årligt. Hvis symptomudviklingen stoppes, eller hastigheden i forværringen aftager mærkbart, kan behandlingen fortsættes. Progredierer sygdommen (også efter en periode med stabilitet), kan man efter aftale med patient og pårørende pausere behandlingen. Pausering bør følges op med klinisk vurdering efter højst fire uger, og behandlingen kan genoptages, hvis progressionshastigheden øges mærkbart i den mellemliggende periode. Disse retningslinjer er i overensstemmelse med Institut for Rationel Farmakoterapis seneste anbefalinger [8].

#### Fremtidig behandling

Der er adskillige fase 2- og fase 3-studier undervejs af sygdomsmodificerende midler mod AD. En gruppe midler forsø-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ger at reducere betaamyloid-ophobningen enten ved at hæmme produktionen (f.eks. gammasekretasehæmmere) eller øge nedbrydningen af *plaques* ved immunisering mod beta-amyloid. En anden gruppe er neuroprotektive midler, som forsøger at mindske neurodegenerationen. Mens resultater fra større immuniseringsstudier afventes, har midler som dimebon (kombineret AchEI, glutamatantagonist og neuroprotektivt stof) [9] og metyltiumklorid (Tau-aggregationshæmmer) [10] i nye studier vist lovende resultater, og det er sandsynligt, at kombinationsbehandling med symptomlindrende og sygdomsmodificerende medicin vil være mulig inden for de næste 5-10 år.

**Konklusion**

Patienter med AD, DLB og PDD bør have et behandlingstilbud med specifikke demensmidler. Let til moderat AD bør forsøges behandlet med AchEI, moderat til svær AD med memantin, mens DLB og PDD bør forsøges behandlet med rivastigmin.

Korrespondance: Steen G. Hasselbalch, Hukommelsesklinikken N6702, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: steen.hasselbalch@rh.regionh.dk

Antaget: 22. januar 2009  
Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

1. Udredning og behandling af demens – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering, 2008. Medicinsk Teknologivurdering 2008:10.
2. Statens beredning for medicinsk utvärdering. Dementia – diagnostic and therapeutic interventions. A systematitv review of the literature. Sverige: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2008.
3. Waldemar G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol 2007;14:e1–e26.
4. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2008;56:1116-28.
5. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
6. Burns A, O'Brien J, Auriacombe S et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2006;20:732-55.
7. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007;6:749-51.
8. Stig Ejdrup Andersen. Specifikke lægemidler mod Alzheimers sygdom. www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\_farmakoterapi/maanedsbld/2007/specifikke\_laegemidler\_mod\_alzheimers\_sygdom.htm (15. august 2008).
9. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2008;372:207-15.
10. Gura T. Hope in Alzheimer's fight emerges from unexpected places. Nat Med 2008;14:895.

## Evidensbaserede farmakologiske interventioner inden for intensiv terapi

Professor Else Kirstine Tønnesen & professor Palle Toft

Århus Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling, og Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling

Intensiv terapi er blandt de mest omkostningstunge sundhedsydelse, som tilgodeser en lille gruppe patienter med en relativ høj mortalitet. Behandling af kritisk syge patienter bør bl.a. derfor være evidensbaseret. Den prospektive, randomiserede og klinisk kontrollerede undersøgelse (RCT) rangerer højest på ranglisten over forskningsmetodologier, når graden af evidens omkring en given intervention skal angives, og der skal udarbejdes anbefalinger.

Inden for intensiv medicin findes der imidlertid kun få interventioner, som er evidensbaserede på grundlag af RCT'er. Det dokumenteres i en nyligt publiceret systematisk litteraturregennemgang, hvor forfatterne gennemgår eksisterende klinisk kontrollerede multicenterstudier inden for intensiv terapi med *mortalitet* som det primære endepunkt [1]. En del af bag-

grunden for, at der er så få RCT'er, er, at intensivpatienter udgør en meget heterogen gruppe. Patientmaterialet er derfor ofte begrænset, og krav om informeret samtykke fra ofte inhabile patienter eller deres pårørende kan ikke altid opnås inden for en bestemt tidsramme. Nogle sygdomstilstande er endvidere så sjældne, at patientgrundlaget er for lille til et RCT med en tilstrækkelig styrke inden for en rimelig tidsperiode.

Mens man i RCT'er har kunnet påvise bedret overlevelse ved tidlig målrettet væsketerapi og skånsom respiratorbehandling med lavt tidalvolumen, har farmakologiske interventioner med effekt på overlevelsen af kritisk syge patienter været få. I det følgende beskrives de seneste års vigtigste interventioner, som i RCT'er har vist gunstig effekt på overlevelsen.

**Kortikosteroider**

Historien er lang omkring kortikosteroidbehandling af patienter med septisk shock. Højdosislukokortikoider blev introduceret allerede i 1975. Efterfølgende studier kunne dog