

Antidemenslegemidler - når starte og når stoppe?

Anne-Brita Knapskog

Overlege og forskningsleder

Hukommelsesklinikken, geriatrisk avdeling. OUS



Hva vet vi så langt

- Ingen sykdomsmodifiserende medikamenter tilgjengelig
- Ingen medikamenter hindrer utviklingen fra mild kognitiv svikt til demens

Behandling av personer med demens

Legemidler

- Kolinesterasehemmere (donepezil, rivastigmin og galantamin)
- NMDA reseptor antagonist (memantin)
- Psykofarmaka ved depresjon, angst, aggresjon og psykose

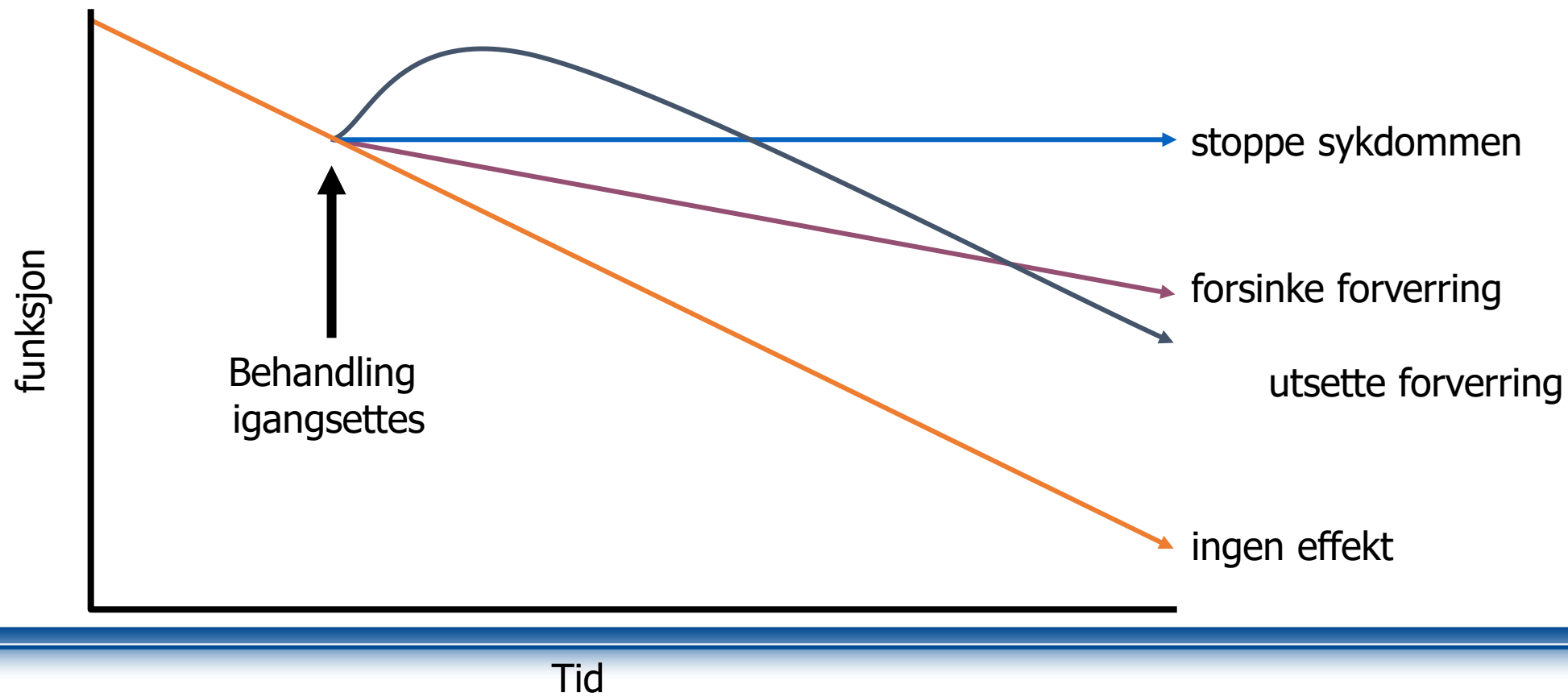
Pårørendeintervensjon

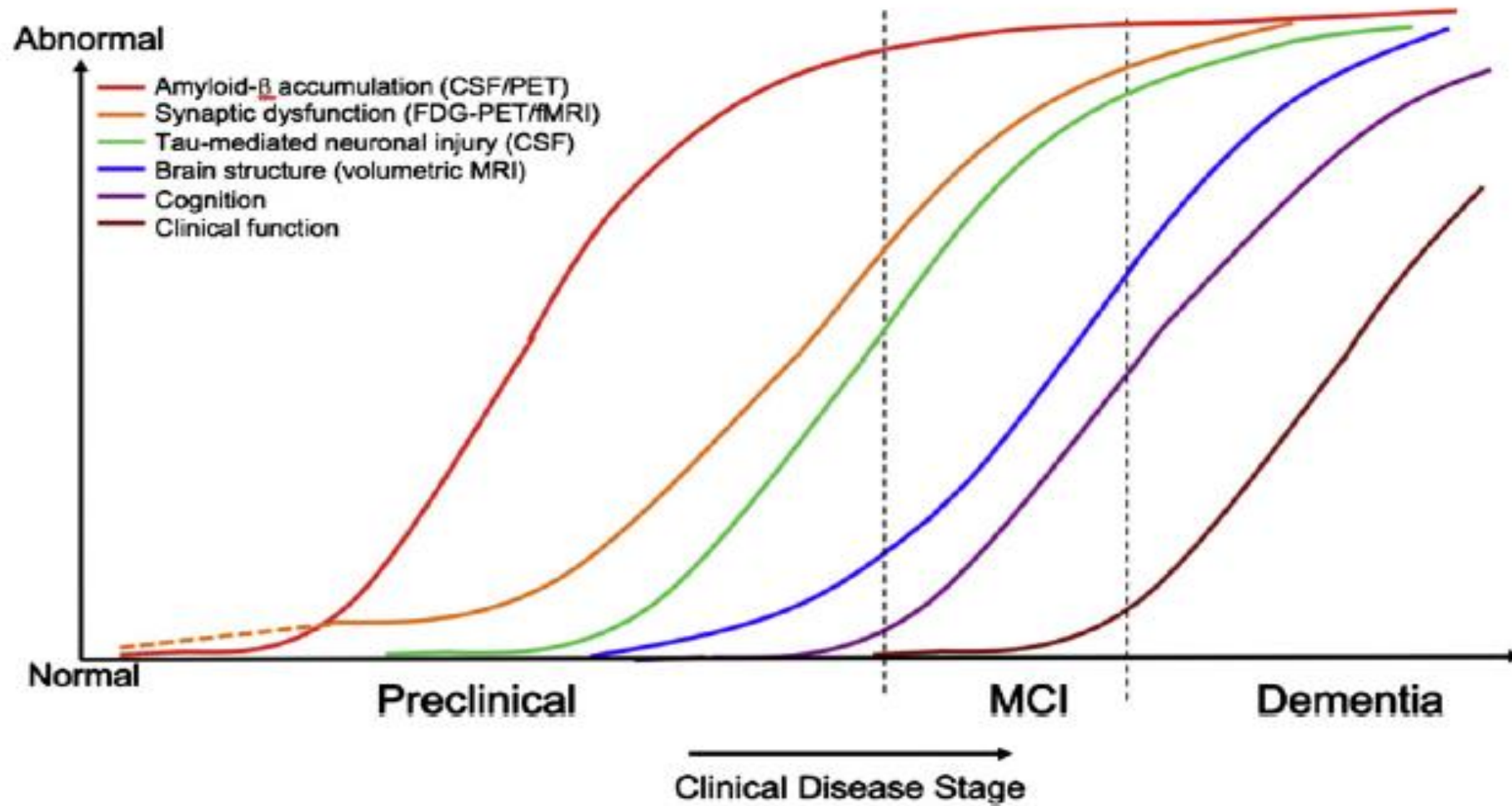
- Informasjon om sykdom, inklusiv diagnose og prognose
- Lære å mestre vanskelige situasjoner

Miljøbehandling og omsorg

- Dagsenter med aktivisering
- Små miljø i institusjon med aktivisering

Effekt av behandling





Potensielle behandlingsmuligheter ved AD og andre former for demens

- **Acetylkolinesterasehemmere (Donepezil, rivastigmin og galantamin)**
- **NMDA-reseptorantagonist (Memantin)**
- **Fysostigmin**
- **Ginkgo biloba**
- **Selegelin**
- **Vitamin E**
- **Nikotin**
- **Østrogen**
- **Antihypertonika, Vit. B12, Vit. B6, folinsyre, statiner.....**

- **Immunterapi**

Hva sier den nasjonale retningslinjen?

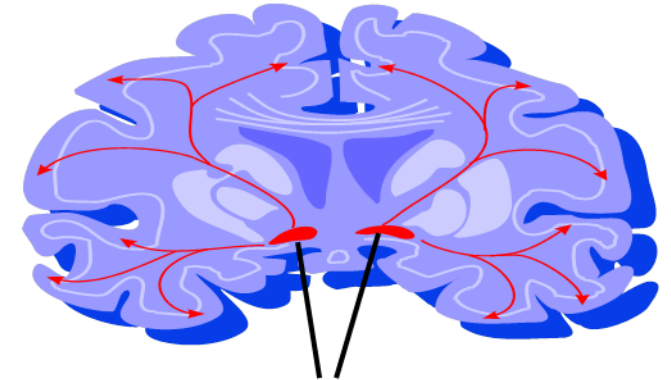
- Pasienter med mild kognitiv svikt skal ikke tilbys behandling.
- Kolinesterasehemmere
 - Tilbys pasienter med Alzheimers demens eller blandet AD og vaskulær demens av mild til moderat grad
 - Tilbys ikke til pasienter med ren vaskulær demens.
- Memantin
 - Alvorlig grad av AD eller blandet AD/vaskulær
 - Vanligvis ikke i kombinasjon

Tap av acetylkolin ved AD

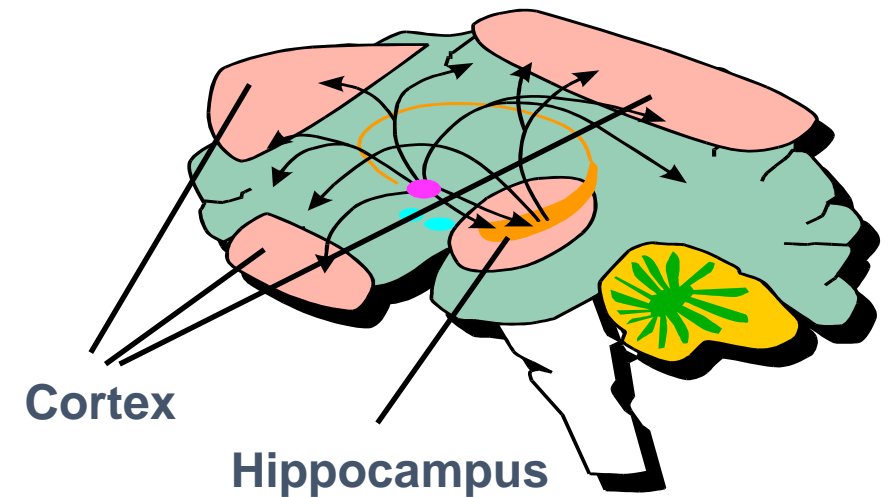
- Tap av acetylkolin



Hukommelsesvansker, redusert oppmerksomhet og noen ganger hallusinasjoner



N basalis Meynert

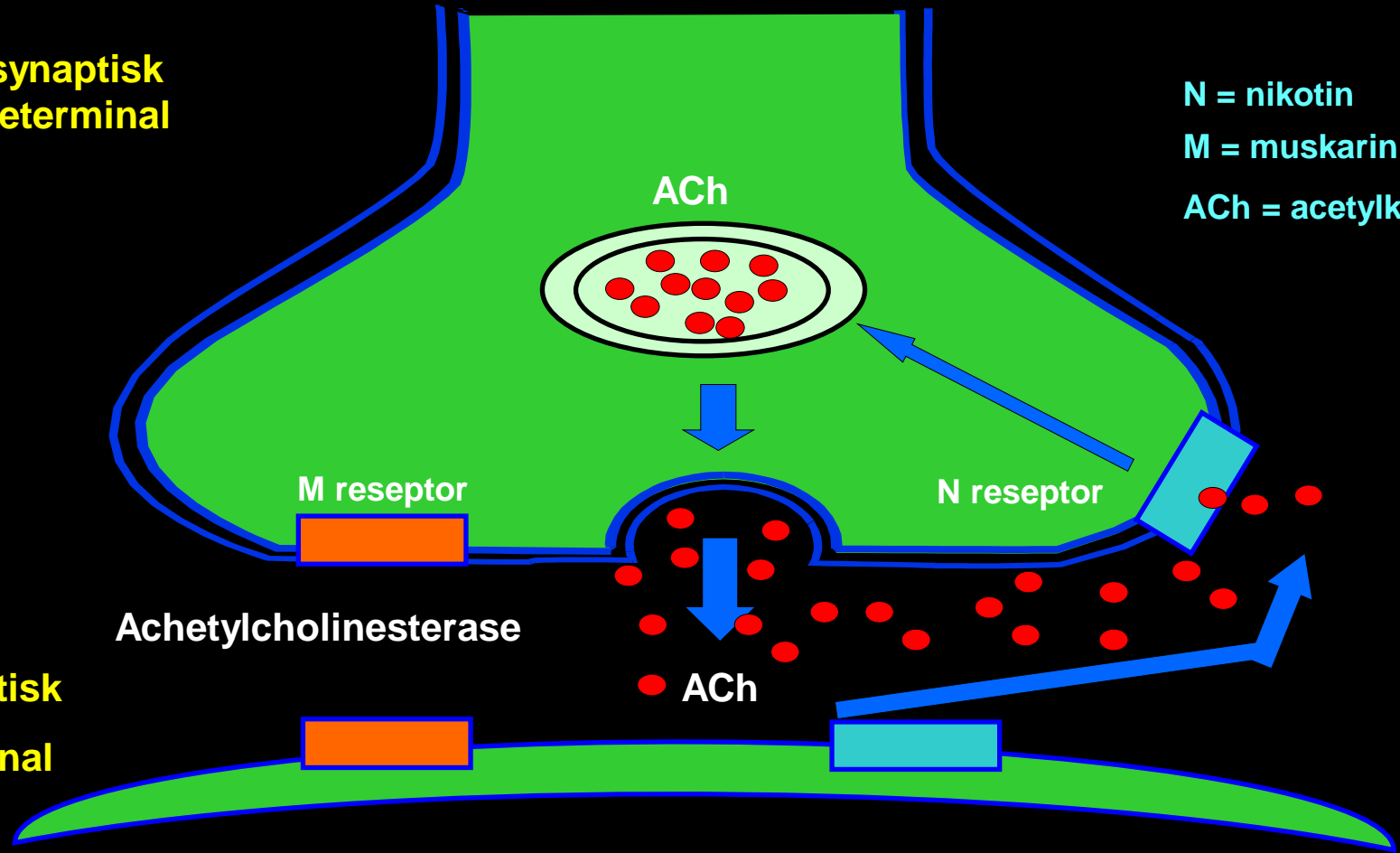


Cortex

Hippocampus

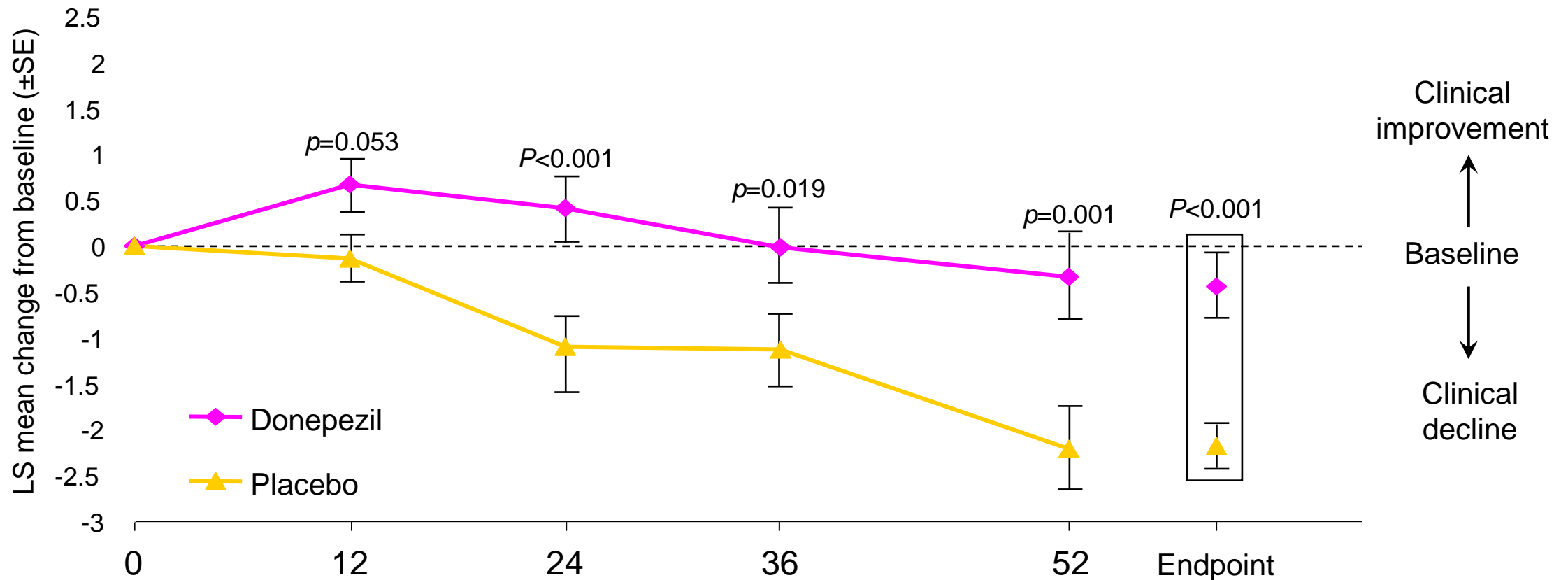
**Presynaptisk
nerveterminal**

**N = nikotin
M = muskarin
ACh = acetylkolin**



**Postsynaptisk
nerveterminal**

Alzheimers sykdom Mini-Mental Status (MMS) Total



	0	12	24	36	52	Endpoint
donepezil $n=135$		127	121	104	91	(135)
placebo $n=137$		128	120	105	98	(137)

Kolinesterasehemmerbehandling

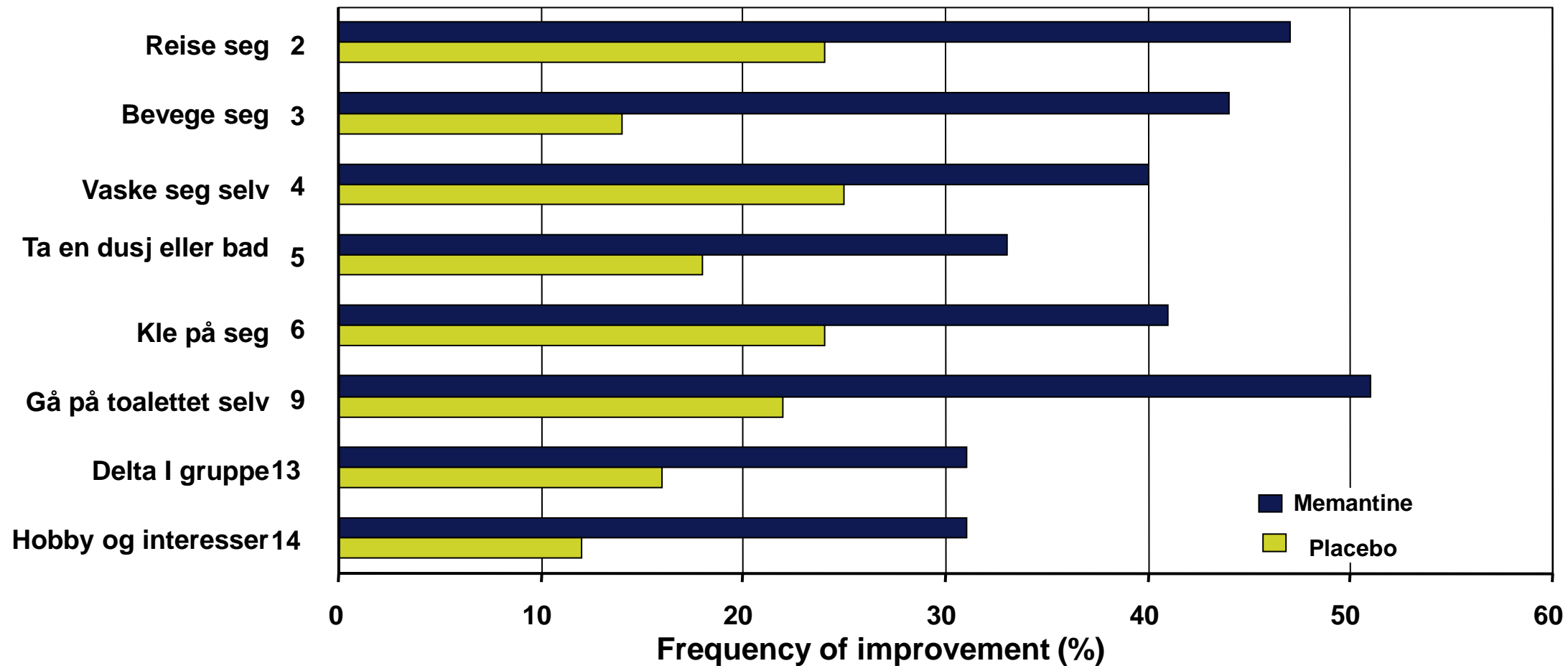
- Start ved demens, ikke ved mild kognitiv svikt
- Trapp opp behandlingen langsomt
- Kontroller for tolerabilitet etter 4-6 uker (obs kardiale bivirkninger)
- Kontroller for effekt etter 4-6 mnd og deretter hver 6 måned, og seponer når effekt ikke lenger er tilstede

Vurdering av effekt av KEH behandling

- Lytt til pårørende
 - Endret våkenhet og oppmerksomhet
 - Mer initiativ
 - Bedre hukommelse?
 - Bedre i ADL
- Bruk en test, for eksempel MMSE hvert 6 måned
- Om man er usikker på at effekt foreligger utfør en prøveseponering av 2 –3 ukers varighet

Memantin (Ebixa)– Atferd og funksjon:

Prosentandel som bedret sin funksjon, TPP analysis (n=151), p<0.05



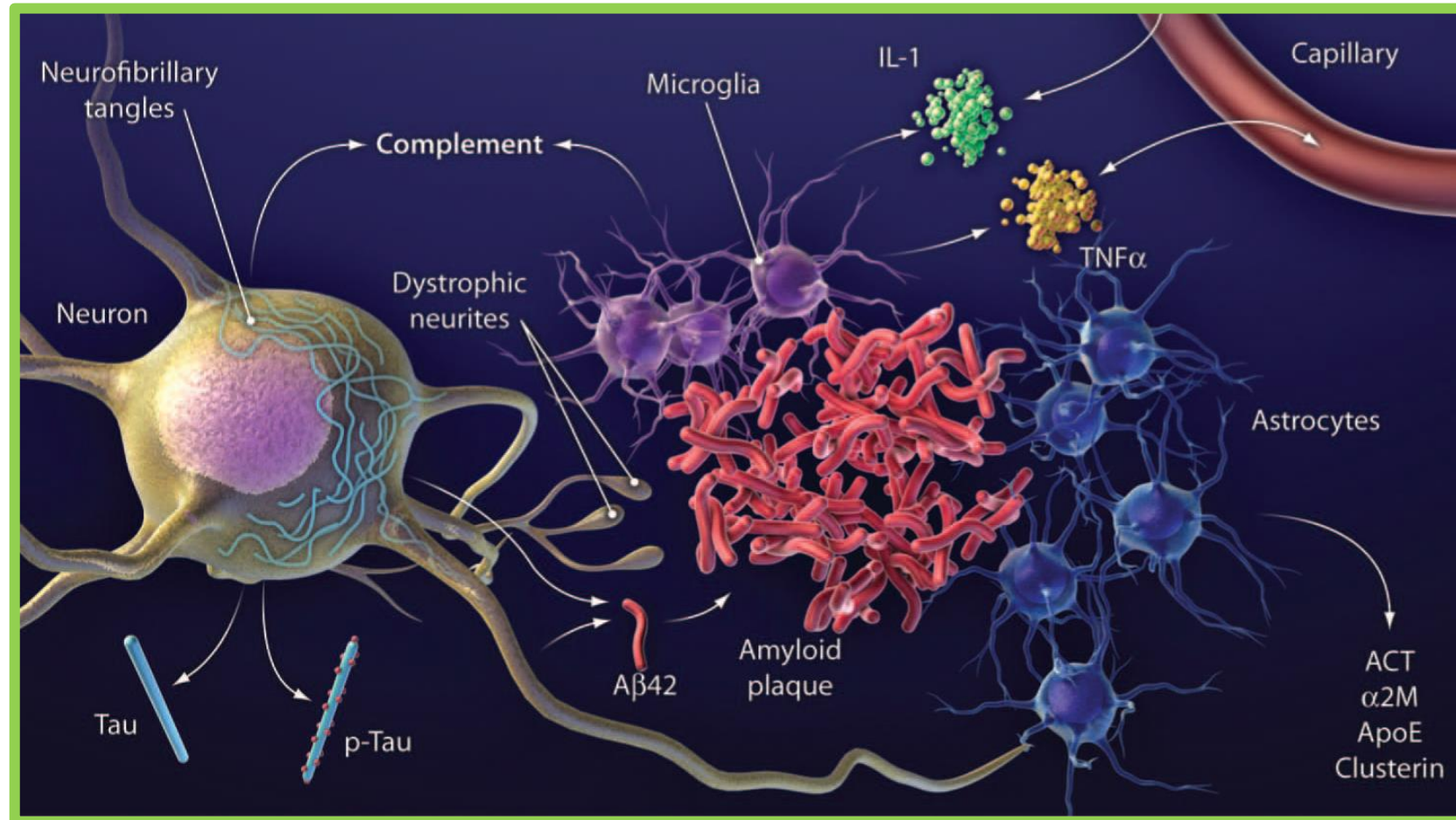
Hva sier Cochrane og BMJ (clinical evidence)

- Det fins få RCTs utført i primærhelsetjenesten, og pasientene som har inngått i de fleste studier har vært selekterte og de fleste har hatt Alzheimers demens.
- Med dette forbehold har man funnet evidens for at kolinesterasehemmere har effekt på kognitive symptomer og global funksjon opptil 1 år ved Alzheimers demens av mild til moderat grad.
- Det er videre funnet evidens for at memantin har effekt på kognitive symptomer opptil 28 uker ved AD og VaD av moderat til alvorlig grad

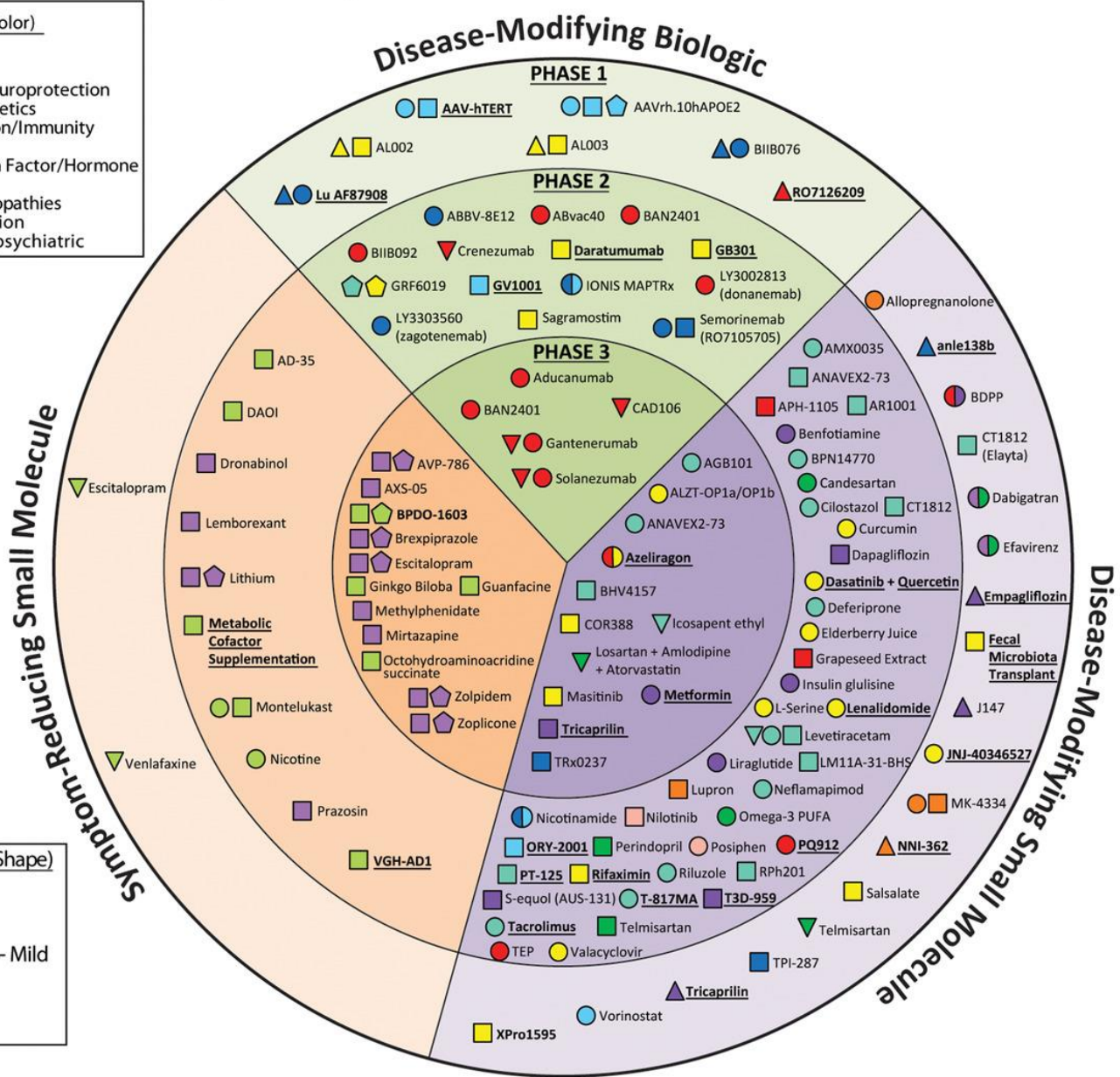
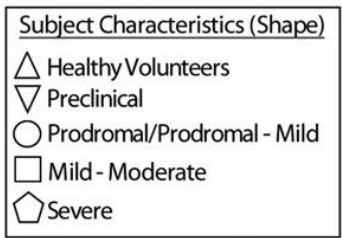
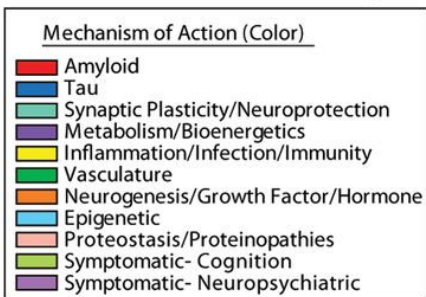
Utvikling av nye medikamenter (AD)

- Sykdomsmodifiserende medikamenter rettet mot amyloid og/eller tau-protein
- Medikamenter som skal bedre kognisjon (cognitive enhancers)
- Medikamenter mot nevropsykiatriske symptomer

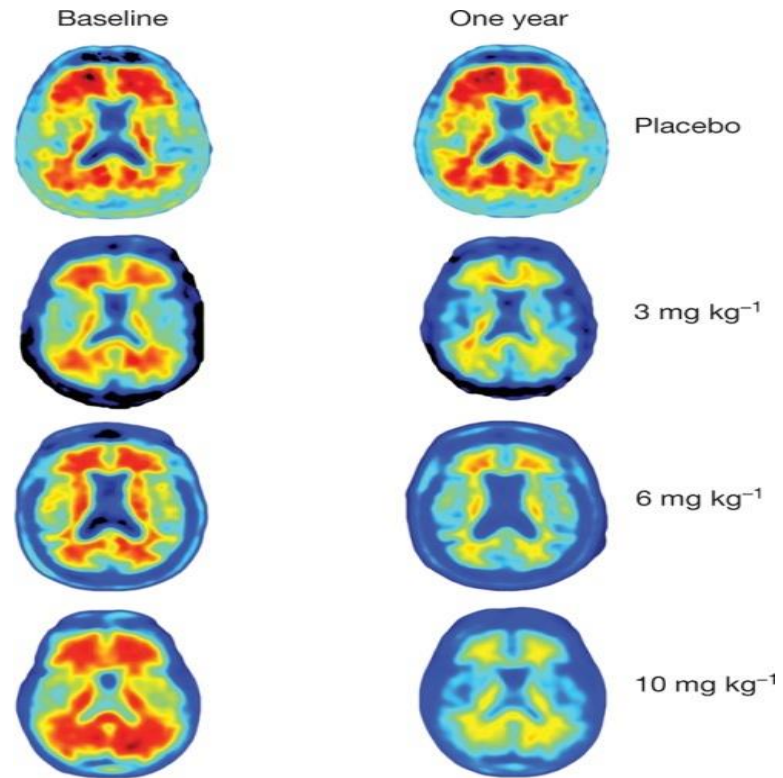
Alzheimers sykdom



2020 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Amyloid plaque reduction with aducanumab: example amyloid PET images at baseline and week 54



J Sevigny *et al.* *Nature* **537**, 50–56 (2016) doi:10.1038/nature19323

Utfordringer i utprøvingen av nye legemidler

- Den lange prekliniske fasen
 - Patologiske AD-forandringer er til stede i økende grad hos kognitivt friske eldre som ikke vil rekke å utvikle kognitive symptomer
 - Eldre har oftere en multifaktoriell årsak til sin kognitive svikt
-
- Pr i dag er det kun forebyggende tiltak som har dokumentert effekt på reduksjon av forekomsten av demens.

Forebyggende behandling

Risikoreduksjon

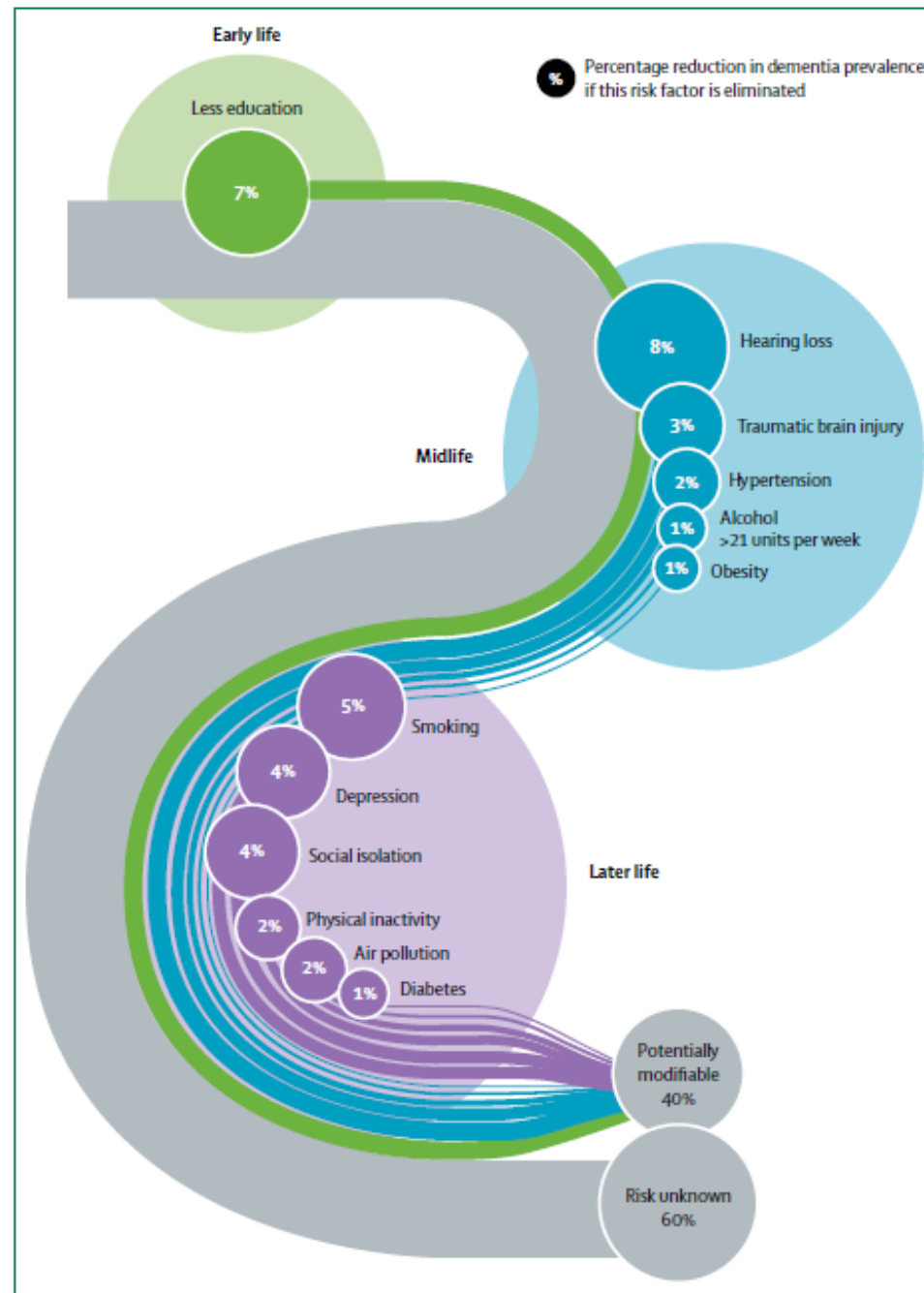


Figure 7: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia

Lancet 2020



Takk for oppmerksomheten!