



Alzheimers sjukdom - Läkemedelsval idag och framtida möjligheter och utmaningar

Brynjar Fure

Spec. läkare geriatrik, neurologi och internmedicin

Överläkare geriatrik, Centralsjukhuset Karlstad

Docent geriatrik, Universitetslektor,

Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet

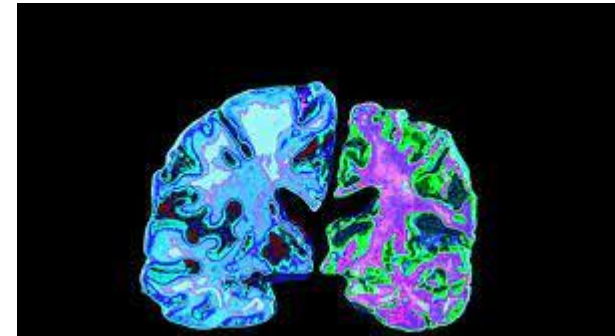
Jag har inte tagit emot lön, forskningsmedel eller annan ekonomisk ersättning från läkemedelsindustrin.

Jag har de senaste 5 åren beviljats forskningsmedel från följande institutioner:

- Region Värmland
- Sjukvårdsregionala forskningsrådet Mellansverige
- Demensfonden
- Strokeförbundet
- Thuréus stiftelser

Agenda

- Några centrala begrepp
- Alzheimers sjukdom
- Vaskulär demens och blanddemens
- Broomsmediciner på marknaden idag
- Ett fall
- Biologiska läkemedel som ev. blir tillgängliga i 2024 (?)
- Läkemedel vid BPSD
- Icke-farmakologisk behandling
- Körkort och vapen
- Konklusion



Några centrala begrepp

Demens:

- Kognitiv svikt som **påverkar ADL**

Mild kognitiv svikt (MCI):

- Kognitiv svikt som **INTE påverkar ADL**

BPSD:

- Beteendemässiga och psykologiska symtom vid demens

MBI:

- Mild behavioral impairment (lindrig beteendestörning)
 - Symtom som vid BPSD fast **utan** demens

ADL

Personlig ADL: personlig hygien, av- och påklädning, äta själv etc.

Instrumentell ADL: "vardagsteknik", t.ex. mobiltelefon, dator, handla etc.

BPSD

Agitation

Aggression

Utåtagerande beteende

Hallucinationer

Vanföreställningar

Depression

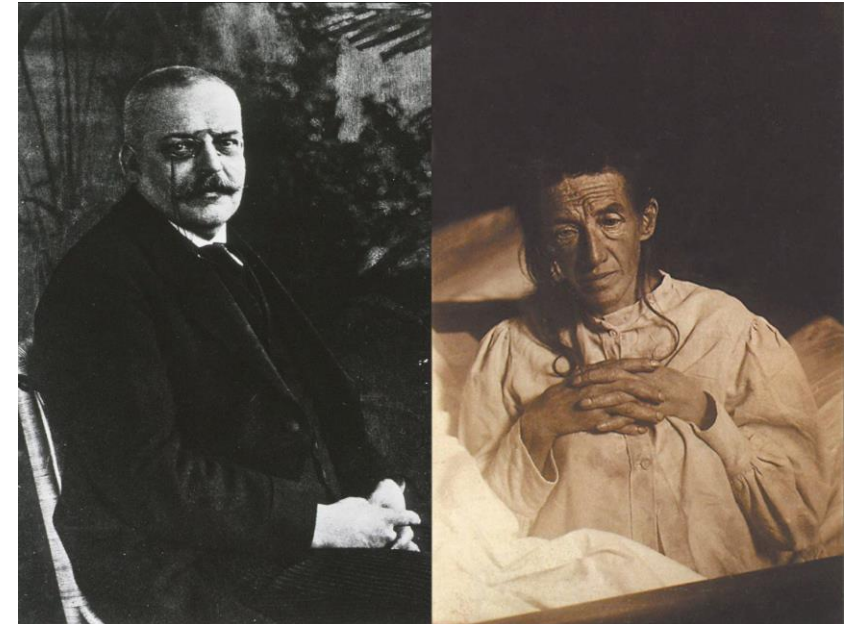
Ångest

Apati

Fatigue

Demenssjukdomarna

- Alzheimers sjukdom ca 50–70 %
- Vaskulär demens ca 20–30 %
- Lewy body demens ca 10 %
- Frontotemporal demens ca 5 %
- Övriga:
 - Parkinsons sjukdom med demens
 - Normaltryckshydrocefalus
 - Prionsjukdom (Creutzfeldt-Jakob)
 - Posttraumatisk demens
 - HIV-demens
 - Alkoholdemens
- Blanddemens mycket vanligt hos äldre

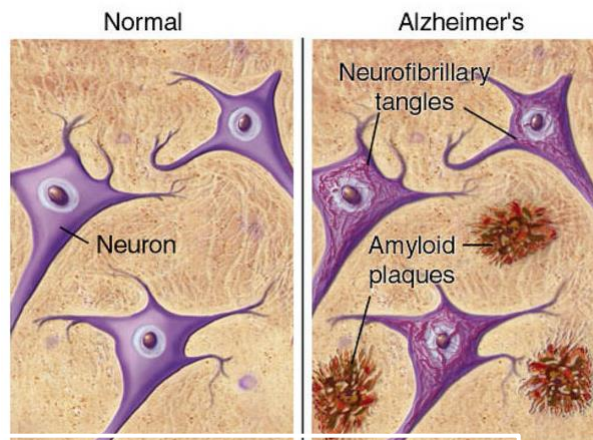


Alois Alzheimer
Auguste Deter med Alzheimers sjukdom och BPSD

Alzheimers sjukdom

Neuropatologi

- Tauprotein bildar neurofibrillära trassel intracellulärt ⇒ **neurondöd**
- Beta-amyloid klumpar ihop sig extracellulärt ⇒ **plackbildning**



Från BrightFocus Foundation 2000

Kognitiv profil

Kognitiva domäner DSM-5:

- Komplex uppmärksamhet
- Exekutiv funktion
- Inlärning och minne
- Visuospacial funktion
- Språk
- Social funktion

Ofta tidig påverkan
vid Alzheimers sjukdom

”Kortikal” kognitiv profil

Alzheimers sjukdom - utredning

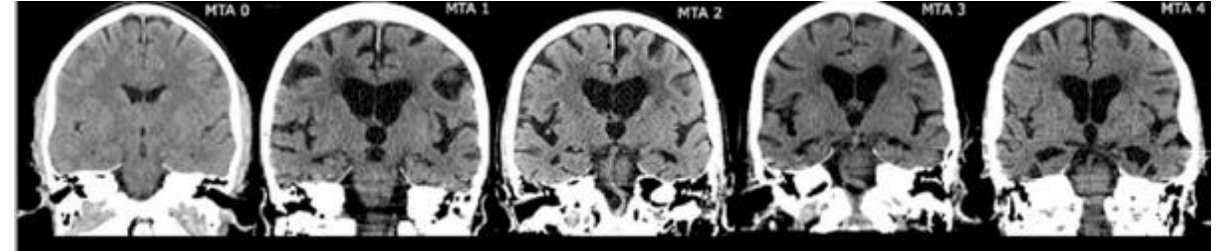
Demens? MCI?

- Neuropsykologisk undersökning
 - Kognitiv svikt?
- Aktivitetsbedömning arbetsterapeut
 - Beroende i P- eller I-ADL?

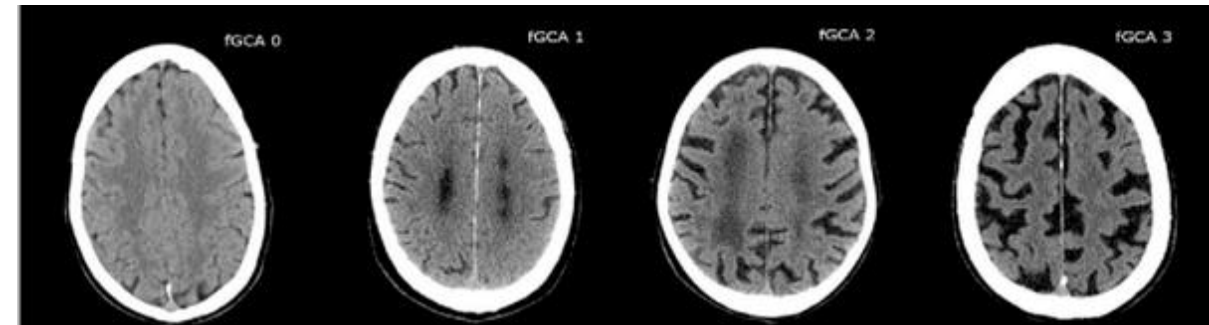
Etiologi?

Biomarkörer:

- Neuroradiologi:
 - CT eller MR hjärna
- "Funktionsundersökning":
 - FDG-PET, amyloid-PET, tau-PET, SPECT, EEG
- Spinalvätska:
 - Tauprotein/Fosfotau ↑, beta-amyloid ↓, neurogranin ↑



MTA grad 0 - 4

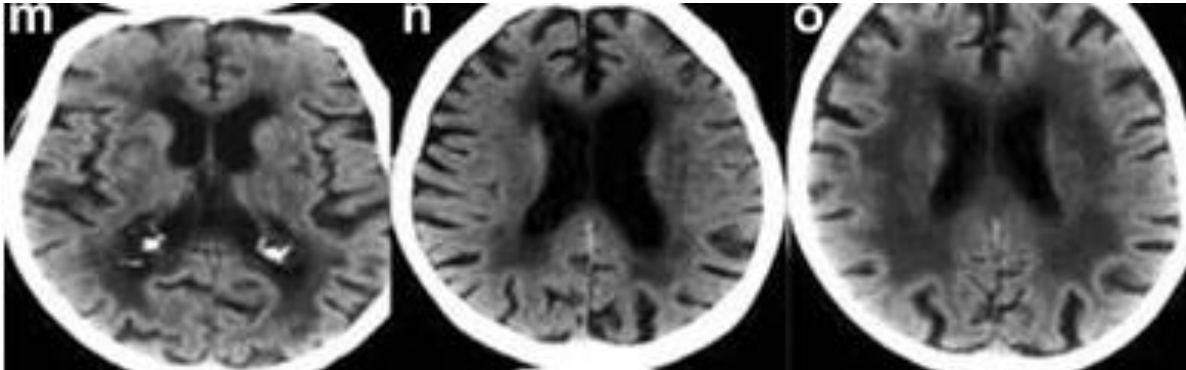


GCA grad 0 - 3

Läkartidningen.
2013;110:CEY4

Vaskulär demens

- Utredning som vid Alzheimers sjukdom
- Vaskulära förändringar på CT eller MR hjärna



Fazekas skala 1 - 3

Kognitiv profil

Kognitiva domäner DSM-5:

- Komplex uppmärksamhet
- Exekutiv funktion
- Inlärning och minne
- Visuospacial funktion
- Språk
- Social funktion

Ofta tidig påverkan vid vaskulär demens

”Subkortikal” kognitiv profil

När Alzheimers sjukdom föreligger

Alzheimers sjukdom med demens

Kolinesterashämmare:

- Donepezil
- Rivastigmin
- Galantamin
 - Obs EKG: normal QTc och AV-överledning

Lindrig – måttlig demens

NMDA-hämmare:

- Memantin
 - Obs njurfunktion

Mer allvarlig demens (?)
Vid BPSD

Alzheimers sjukdom med MCI

- Ev. bromsmedicin?
- Vad önskar patienten?



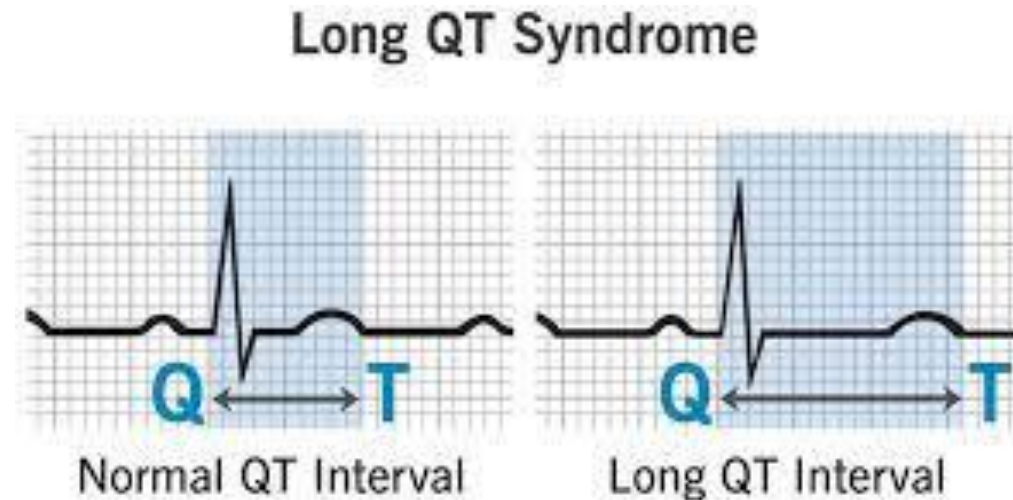
EKG

När ska kolinesterashämmare **inte** ges?

Förlängd QTc

- > 0,45 sek män
- > 0,46 sek kvinnor

- AV-block
- Skänkelblock



När vaskulär demens föreligger

Vaskulär demens

Vaskulära riskfaktorer:

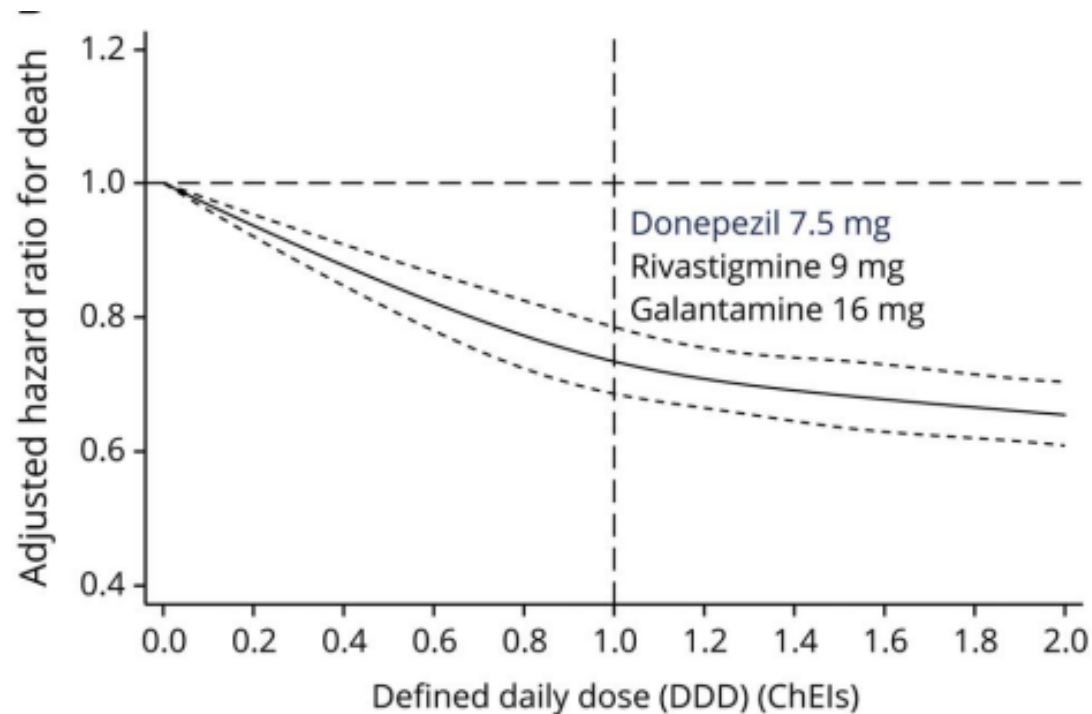
- Hypertoni
- Rökning
- Diabetes
- Kolesterol
- Fysisk aktivitet

Blanddemens vaskulär/Alzheimers sjukdom

- Är Alzheimers sjukdom den **dominerande etiologin?**
 - Överväg bromsmedicin

Trombocythämmare ges om annan indikation föreligger (ischemisk hjärtsjukdom, stroke etc) – annars **INTE**

Har kolinesterashämmare effekt?



Svensk Demensregister. Hazard Ratio för död.

Kolinesterashämmare:	11 652
Ej kolinesterashämmare:	5826
Uppföljningstid:	5 år

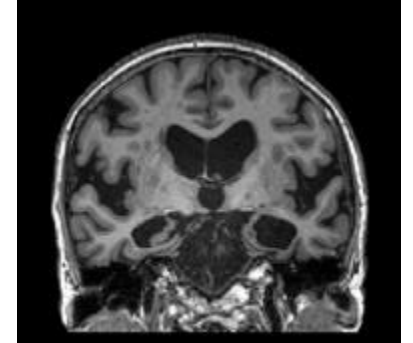
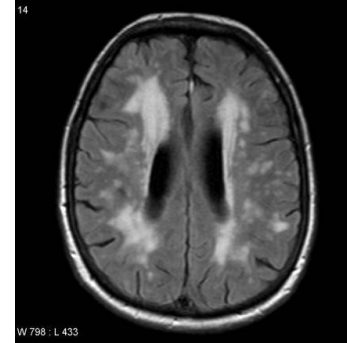
Dessutom lägre risk för:

- **Progression av kognitiv svikt**
- **Konvertering till svår demens (MMSE < 10 poäng)**

Inga skillnader mellan grupperna vid baseline i kön, ålder, kognitiv status, riskfaktorer etc.

Man 74 år

- Sedan 3 år tillbaka tilltagande glömsk
- Hypertoni, hyperkolesterolemi
- Kognitiva tester: Scorar ned på minne och exekutiv funktion
- ADL: kan inte längre använda mobiltelefon eller fjärrkontroll



Lecanemab vid Alzheimers sjukdom

Lecanemab intravenöst 10 mg/kg var annan vecka i 18 månader

- En IgG1 monoclonal antikropp
- Riktar in sig mot att minska ansamlingar av beta-amyloid i hjärnan

⇒ Reducerar amyloida plack i hjärnan

Dubbel-blind placebo-kontrollerad RCT:

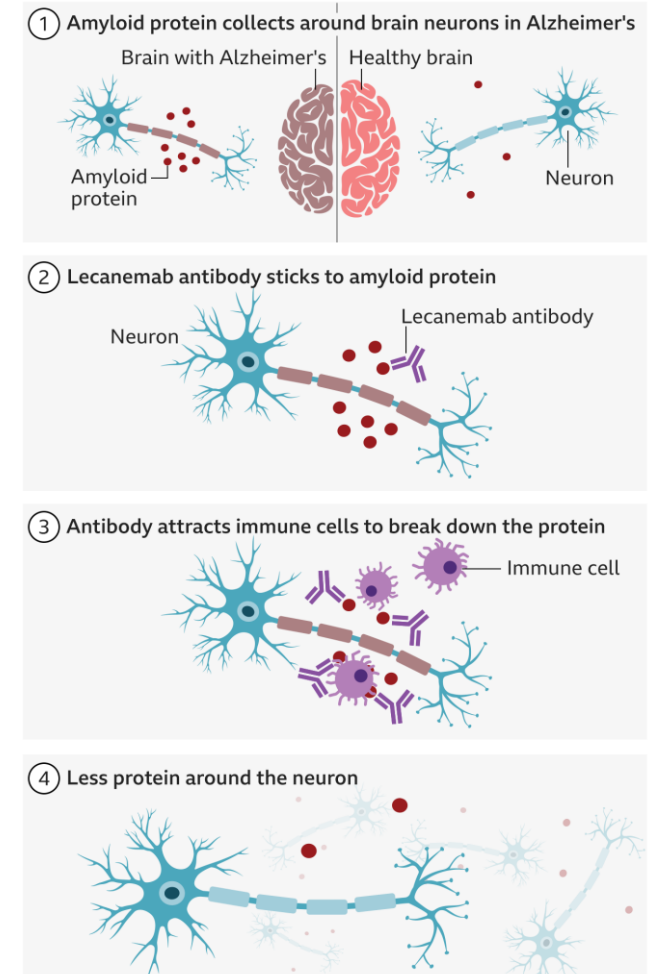
Lecanemab: 898

Placebo: 897

MCI eller demens, diagnos via amyloid-PET eller beta-amyloid i CSF

Nedsatt minne mätt med MMSE och WAIS

What Alzheimer's drug lecanemab does



Source: BBC research

BBC

Lecanemab vid Alzheimers sjukdom

Kliniska utfall

– stigande score = ökande svikt

- Clinical Dementia Rating scale (CDR), sum of boxes: 0 – 18
- ADASCog: 0 – 90
- ADCOMS: 0 – 1.97
 - ”Komposit utfall”

Minimal Clinically Important Difference (MCID):
Den minsta förbättringen som antas ha klinisk betydelse för patienterna

Lecanemab-gruppen efter
18 månaders behandling:

0,45 poäng lägre

1.44 poäng lägre

0.05 poäng lägre

MCID:

MCI: 0.98 poäng
Demens: 1-2 poäng

*Andrews et al
2019*

Demens: 3.0

*Schrag et al
2012*

MCI: 0.05
Demens: 0.10

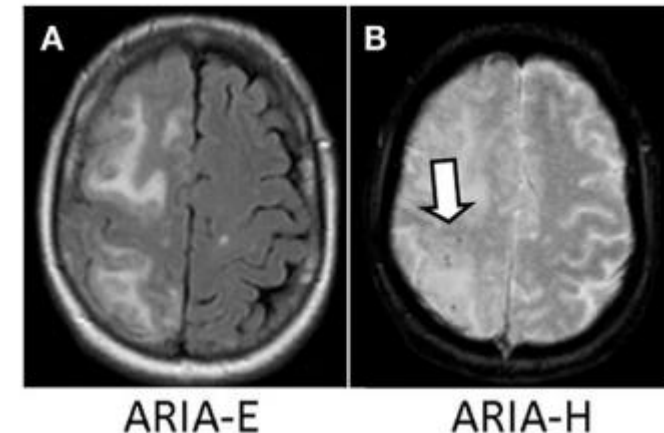
*Monfared et al
2022*

Högsignifikant lägre amyloid plackbelastning i hjärnan i Lecanemab-gruppen

Infusionsrelaterade biverkningar:
omkring 40 – 50 %

Lecanemab - biverkningar

- ARIA-E: amyloid-related imaging abnormalities - edema
 - MRI med FLAIR
 - Antas representera **hjärnödem**
- ARIA-H
 - MRI med SWI
 - Antas representera **mikroblödningar**
- Ca 10 % hade ARIA-förändringar på MRI
 - Klinisk betydelse oviss i nuläget
 - Ökad risk om APOE4 positiv
 - Extremt farligt om trombolys ges



Neuroleptika – BPSD, akut oro

Traditionella

- 11 placebokontrollerade studier varav 4 på haloperidol

Atypiska

- 18 placebokontrollerade studier varav 5 på risperidon

Allmänt mycket begränsad effekt på aggression och oro
Använd neuroleptika vid psykotiska symtom - annars INTE!
Bromsmedicin, ffa. memantin är ofta effektivt.

- Plagsamma biverkningar ffa. parkinsonistiska

- Öks biverkningar med ökad förekomst av kardiovaskulär sjukdom

Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, Gudmundsson A, Soiza R, O'Mahony D, Guaita A, Cherubini A. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. BMJ Open. 2017 Mar 16;7(3):e012759.

ICKE-FARMAKOLOGISK BEHANDLING

BPSD, MBI, akut konfusion

- Ljust på dagen, gärna med full belysning, och mörkt på natten
- Skärmning från intryck: tyst och lugnt (om möjligt enkelrum)
- Få personer i personalen träffar patienten
- Möjlighet till orientering med klocka och kalender
- Mobilisera patienten ur säng, gärna med viss fysisk aktivitet eller aktivt deltagande i egen ADL
- Använd syn- och hörselhjälpmedel om behov
- Regelbunden mat och dryck
- Uppmana anhöriga att umgås med patienten; ta gärna med foton som anknyter till patientens liv

Andra icke-farmakologiska behandlingar vid BPSD som det forskas på

Sannolikt effektiva interventioner:

- Kognitiv beteendeterapi
- Musikterapi*
 - Först lyssna till en känd sång, därefter sjunga med
 - 2 gånger/vecka i 6 veckor



Evidens fattas:

- Aromaterapi, dans, massage, TENS, sensorisk trädgård, ljusterapi, reminiscensterapi, tyngdtäcke

Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, Gudmundsson A, Soiza R, O'Mahony D, Guaita A, Cherubini A. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. BMJ Open. 2017 Mar 16;7(3):e012759.

* van der Steen JT, Smaling HJA, van der Wouden JC, Bruinsma MS, Scholten RJPM, Vink AC. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 7.

* Livingston G et al. (2014) Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: Systematic review of randomised controlled trials. British Journal of Psychiatry, 205(6),436-442

BILKÖRNING

Tester med minst 65 % sensitivitet för att upptäcka ”farliga” förare:

- MoCA
- Klocktestet
- Trail Making Test B

Visuospatial och exekutiv funktion har sannolikt störst betydelse

Cut-offs för bilkörning:

Klocktest: Normalt

Visuospatial funktion, exekutiv funktion

Trail Making Test A: ≤ 40 - 60 sek

Psykomotoriskt tempo

Trail Making Test B: ≤ 140 - 180 sek

Exekutiv funktion, delad uppmärksamhet

VAPEN

Vid olämplighet att ha vapen föreligger skyldighet av anmäla till **polismyndigheten** på den ort personen är bokförd

"Det händer att anhöriga intygar att de har koll på vapnen och till exempel har hand om nyckeln till vapenskåpet. Men det duger inte. Det är faktiskt ett vapenbrott om anhöriga som inte har tillstånd ansvarar för vapen", säger Svante Rendahl, chef för en vapengrupp vid polismyndighetens rättsavdelning.

Konklusion

- Alla med Alzheimers sjukdom med demens bör ha kolinesterashämmare
- Vid Alzheimers sjukdom med MCI: Vad önskar patienten?
- Lecanemab har god effekt på plackbörda i hjärnan men osäker effekt på kliniska utfall
- Effekt av neuroleptika är starkt begränsad vid BPSD
- Vid BPSD: Använd hellre bromsmedicin och icke-farmakologiska åtgärder