



Acetylkolinesterashämmare vid Alzheimer's sjukdom

Skillnad i effekt och biverkningsprofil

Ann-Kristin Bang

Examensarbete i farmaci 15 hp
Receptarieprogrammet 180 hp
Rapporten godkänd: VT 2014
Handledare: David Andersson
Examinator: Richard Lindberg

Sammanfattning

Alzheimer's sjukdom är den vanligaste sjukdomen i gruppen degenerativa sjukdomar och drabbar främst män och personer i högre ålder. De vanligaste hypoteserna för sjukdomsorsaken är betaamyloidhypotesen och tau-hypotesen som säger att orsaken är inlagrat betaamyloid och tau-protein i hjärnan vilket leder till kognitiva försämringar. Tidiga symtom är minnesproblem, orienteringsförmåga och i senare skede afasi och apraxi. Det finns ingen behandling som botar sjukdomen men det finns läkemedel som minskar symtomen och dessa läkemedel är acetylkolinesterashämmare som ger ökad acetylkolinmängd genom att hämma enzymet acetylkolinesteras som bryter ner acetylkolin. En ökad acetylkolinmängd ger bättre kognitiva funktioner. Substanserna rivastigmin, donepezil och galantamin är acetylkolinesterashämmare och finns i preparaten reminyl®, aricept® och exelon®, men finns det någon skillnad i effekt och biverkningsprofil mellan dessa?

Metod

Sökning har gjorts i pubmed med sökord som donepezil, galantamin, rivastigmin och alzheimers. Information har också tagits från läkemedelsverkets, socialstyrelsens hemsidor och medicinsk litteratur i bokform.

Resultat

Resultaten från studierna visar på god effekt på kognitiv förmåga. Substanserna fungerar bra vid titrering och vid längre tids användning. Det förekommer allvarliga biverkningar men de vanligaste biverkningarna är milda gastrointestinala biverkningar.

Diskussion

Målet med denna litteraturstudie är att undersöka skillnaden i effekt och biverkningsprofil mellan acetylkolinesterashämmarna. De har effekt på kognitiv förmåga men faktorer som samtidig behandling med andra läkemedel eller annan sjukdom kan påverka effekten. Verkningsmekanismen ser olika ut och det kan också göra skillnad i effekt. Biverkningsprofilen skiljer sig lite men gastrointestinala biverkningar är gemensamt och galantamin ser ut att ge de allvarligaste biverkningarna.

Slutsats

Detta är en sjukdom som ökar med åldern och även drabbar anhöriga i stor utsträckning. I nuläget finns inget läkemedel som botar sjukdomen utan bara lindrar symtomen och därför är det viktigt att fortsätta forska för att hitta något läkemedel som kan bota sjukdomen.

Nyckelord alzheimers, donepezil, galantamin, rivastigmin, kolinesterashämmare.

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Läkemedel	3
Syfte.....	5
Metod.....	6
Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease.....	7
Efficacy study of galantamine in possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease and vascular dementia in Thai patients: a slow-titration regimen.	9
Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial.....	10
Randomized, Double-Blind, Parallel-group, 48-Week study for Efficacy and safety of a Higher-Dose Rivastigmine Patch (15 vs. 10 cm ²) in Alzheimer's disease.....	11
Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease.....	13
Rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in alzheimer's disease.	15
Safety and tolerability of donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease.....	16
Effectiveness of Donepezil in Reducing Clinical Worsening in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's disease.....	17
Effectiveness and Tolerability of High-Dose (23 mg/d) Versus Standard-Dose (10 mg/d)Donepezil in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Study.	18
Resultat och diskussion	19
Slutsats	22
Tack	23
Referenser	24

Introduktion

Alzheimers sjukdom (AS) är en kronisk sjukdom som beskrevs första gången 1907 av Alois Alzheimer. Sjukdomen tillhör gruppen degenerativa sjukdomar och drabbar främst män, ökar med högre ålder och prevalensen av sjukdomen ökar i hela världen i takt med stigande ålder hos befolkningen.(1)

Risikfaktorer

Den viktigaste riskfaktorn för AS är förekomst av den genetiska faktorn APOE4-allelen vilken kan ge upp till fyra gånger så stor risk att drabbas av sjukdomen. Det finns också ökad risk vid släktskap, obehandlat blodtryck i medelåldern och vid låg utbildning.(2) Fysisk aktivitet kan minska risken för att drabbas av AS.(1)

Symtom

Vid AS är de första symtomen sänkt kognitiv förmåga och en försämrad förmåga att sköta dagliga aktiviteter vilket i sin tur ger försämrad livskvalitet. I tidigt sjukdomsskede påverkas korttidsminnet, språket och det abstrakta tänkandet. Personens förmåga att hantera ekonomi kan också påverkas. När det gäller somatiska symtom kan viktminskning förekomma och när sjukdomen framskridit långt tillkommer personlighetsförändring, beteendesymtom, agitation, afasi och apraxi. Personen kan också få svårt att hålla ordning på släkthållande och att känna igen tex vårdpersonal.(1) Vid svårare fall kan patienten förlora förmågan att skriva, tala och äta.(3) Beteende och psykologiska symtom vid demens (BPSD) är också vanligt hos personer med AS och symtom som dessa personer uppvisar är dysfori, eufori, oro, irritabilitet, apati, sömnproblem, hallucination och aggression.(1)

Diagnos

Sjukdomen kan diagnostiseras efter dokumentation av försämrat minne och social funktion under sex månader, till exempel med hjälp av ett Mini-Mental State Examination (MMSE) test. Datortomografi och magnetröntgen är exempel på undersökningar som kan användas för att utesluta differentialdiagnoser som stroke, hematom och tumörer. Andra orsaker till kognitiv försämring kan vara vaskulär demens, frontotemporal demens och Lewy body demens.(1) Då sjukdomen debuterar innan 50 års ålder är diagnosen svår att ställa eftersom symtomen kommer smygande och är svåra att tolka,(3) men det är viktigt med en tidig diagnos så att patienten kan ta del i beslut om framtida behandling.(1)

Mätmetoder

Det finns olika sätt att mäta kognitiv förmåga och förmåga till daglig aktivitet, några exempel som ingår i denna studie är Disability Assessment in Dementia(DAD), MMSE,(1) Clinicians interview-based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC+), Alzheimers Disease Assessment scale (ADAS-cog),(4) Progressive Detoriation Scale (PDS)(5)och Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).(4) MMSE är ett test med 20 frågor som omfattar 11 områden och handlar om tid och rum, minne, språk och syntolkningsförmåga där totalpoäng är 30 och under 24 tyder på demenssjukdom.(6) CIBIC+ är en intervju med patient och närstående. ADAS-cog är en skala på 70 poäng som mäter minne, språk, orientering och praxis där högre poäng är sämre resultat. Progressive deterioration scale (PDS skalan) är en skala där vårdgivaren bedömer patientens förmåga att klara vardagsbestyr.(7) PSQI är ett mått på sömnkvalité (4)och DAD mäter förmåga till daglig aktivitet.(8)

Patogenes

Det finns olika hypoteser till uppkomsten av AS och den viktigaste är amyloidkaskadhypotesen,(8)då man hos personer med AS ser en ökad halt av amyloid- β (A β) in i hjärnan, vilket är olösligt aggregat som kommer från nedbrytningsprodukten från plasmamembranets glykoprotein.(3) Dessa ansamlas i senila eller neurala plack som lagras extracellulärt i hjärnan. A β aggregerar till olösligt protein som dimerers, trimerers och oligomerer. Det kan också förekomma vidare aggregering till protofibriller, fibriller och neurala plack. De olösliga oligomererna som bildas är skadliga för nerven och leder till försämrad nervfunktion och nervdöd. Det sker även ett neuroinflammatoriskt svar genom microglia och astrocyter. En annan hypotes är den så kallade tau-hypotesen då det i cellen sker en ansamling av hyperfosforylerat protein tau som formar neurofibriller med försämrad funktion i nervcellen som följd. Neurofibrillerna lagras sig intracellulärt i hippocampus.(1) Det finns undersökningar som visar att patienter med reumatoid artrit mer sällan drabbas av AS vilket kan bero på långvarig antiinflammatorisk behandling. På senare år har det även uppmärksammats att det finns samband med högt kolesterol och AS eftersom högt kolesterol bidrar till ökad A β -utfällning i hjärnan.(8) Vid AS finns det förändringar i hjärnan under lång tid innan symtomen börjar uppträda.(1)

Aktuell forskning

Målet för sjukdomsmodifierande läkemedel för behandling av AS baseras på amyloidhypotesen. Forskning som pågår undersöker substanser som kan användas som immunterapi, amyloidbindare, antiinflammatoriska, antioxidanter och nervskyddande läkemedel. Det har tidigare gjorts studier som undersökt effekten av bland annat substanser som östrogen, kortison, naproxen och ibuprofen men dessa studier visade alla på negativt resultat. Det pågår nu fas 3 studier på bapineuzumab som ges som passiv immunisering och på intravenös infusion av immunglobuliner. Vid andra studier undersöks effekt av gammasekretashämmare, antiaggregation, antifibrilla läkemedel och tauaggregationshämmare. Eftersom AS räknas som en multisjukdom är det fördelaktigt att kombinera olika läkemedel vid behandling. Det är också viktigt med ickefarmakologisk behandling vid AS och en hjälp kan vara olika dagcenter dit patienter kan vända sig eller anhöriggrupper som stöttar de anhöriga.(1)

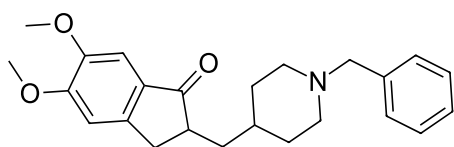
Behandling

Vid behandling av AS är målet att mildra kognitiva symtom, mildra beteende och psykologiska symtom och att sakta ner progressionen av sjukdomen. De behandlingar som finns idag fokuserar på de kolinerga och glutaminerga nervsystemen och bara på symtom och det finns inga läkemedel som botar sjukdomen. Vid AS finns en lägre mängd av transmittorsubstansen acetylkolin som medverkar vid den synaptiska frisättningen i hjärnan(1) och orsaken är en kraftigt reducerad aktivitet hos kolinacetyltransferas (enzymet som medverkar vid syntesen av acetylkolin).(8) Acetylkolinesterashämmarna ökar mängden acetylkolin och den synaptiska frisättningen genom att hämma enzymet acetylkolinesteras som bryter ner acetylkolin.(1) Några exempel på substanser som verkar som acetylkolinesterashämmare är donepezil(figur 1), rivastigmin (figur 2) och galantamin(figur 3).

Läkemedel

Donepezil

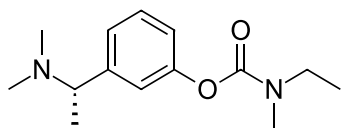
Aricept® som innehåller donepezil (figur 1) används i alla stadier av sjukdomen och finns som tablett och munsönderfallande tablett. Donepezil har en biotillgänglighet på 100 % (9) Läkemedlet metaboliseras via cytokromP 450 och utsöndras oförändrat via njurarna. Halveringstiden är på 70 timmar och doseringen är en gång om dagen. Aricept® finns i styrkorna 5 mg och 10 mg och behandlingen inleds med 5 mg och höjs sedan till 10 mg efter några veckor. Max dos under ett dygn är 23 mg. Vanliga biverkningar är illamående, diarré och huvudvärk medan bradykardi och gastrointestinal blödning tillhör de mer ovanliga biverkningarna. (10)



Figur 1 . Donepezil.

Rivastigmin

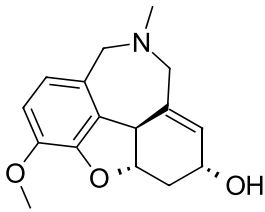
Exelon® som innehåller Rivastigmin (figur 2) finns som kapsel, flytande och i plåsterform. (9) Läkemedlet har en biotillgänglighet på 40 % och utsöndras genom njurarna. Doseringen är 1,5 mg två gånger dagligen och titreras upp till 6 mg och biverkningar som läkemedlet kan ge är illamående, kräkning, diarré, anorexia och yrsel. Dessa kan bli mildare genom att använda plåster, då den vanligaste biverkningen är hudreaktioner. Dosen i plåster på 9,5 mg/dag ger samma effekt som den högsta dosen i kapselformen som är på 6 mg. (11)



Figur 2. Rivastigmin.

Galantamin

Reminyl som innehåller galantamin (figur 3) finns i tablett och som oral lösning. (9) Absorptionen är snabb med en biotillgänglighet på mellan 80 och 100 % och med sju timmars halveringstid. Galantamin metaboliseras via cytokrom p 450 systemet, via cyp 2D6 och cyp3A4. Biotillgängligheten av galantamin ökar vid samtidig behandling med läkemedel som hämmar nedbrytningsproteinerna cytokrom P450, 2D6 och 3A4. Exempel på läkemedel är Paroxetin®, Fluoxetin® och Ketokonazol®. Doseringen inleds med fyra mg två gånger dagligen och kan ökas till tolv mg två gånger dagligen. Biverkningarna är gastrointestinala symtom. (12)



Figur 3. Galantamin.

Skillnader och likheter mellan läkemedlen

Donepezil hämmar specifikt endast enzymet acetylkinesteras vilket ger ökad mängd acetylkinolin.(10) Rivastigmin hämmar både acetylkinesteras och butyrylkinesteras(pseudokolinesteras som mest finns utanför cns(centrala nervsystemet) och främst i levern) och fördröjer därmed även nedbrytningen av acetylkinolin från intakta neuron.(11) Galantamin hämmar acetylkinesteras och interagerar också med nikotinreceptorerna, vilket ökar aktiviteten hos nikotinreceptorerna och ger ökad mängd acetylkinolin.(12)

Andra läkemedel som används vid sjukdomen är Memantin® som är en NMDA-receptor antagonist. Memantin kombineras ofta med acetylkinesterashämmare och hämmar glutamatindicerad nervdöd vilket påverkar förmåga till inläring och minne. I studier som gjorts finns det begränsad data för att läkemedel med antioxidanten E-vitamin i har effekt.(1)

Syfte

AS är en sjukdom som drabbar många människor och i stor utsträckning även de anhöriga. Det saknas idag behandling för att bota sjukdomen.

Acetylkolinesterashämmare verkar så att symtomen blir mildare i form av bättre kognitiv funktion och förmåga till daglig aktivitet. Preparaten Aricept®, Reminyl® och Exelon® har olika effekt och har en liten skillnad i verkningsmekanism men de hämmar alla acetylkolinesteras och ger bättre kognitiv funktion.

Syftet med denna studie är att undersöka om det finns någon skillnad i effekt och biverkningsprofil mellan Aricept®, Reminyl® och Exelon® vid behandling av AS. Rörande effekt utvärderas olika mått på kognitiv förmåga och rörande biverkningar olika typer och grad av biverkningar.

Metod

Detta är en litteraturstudie som utgår från nio originalartiklar och två översiktsartiklar. Sökningen är gjord i www.ncbi.nlm.gov/pubmed, med sökorden

- Alzheimer´s disease
- Donepezil
- Galantamin
- Rivastigmin
- Aricept
- Exelon
- Reminyl

Till introduktionen har översiktsartiklarna använts då dessa gav bäst information och då har filtren "last 5 years" och "free full text" använts. Filtret för "last 5 years" användes för att få fram så nya studier som möjligt.

För originalartiklarna har filtren: "clinical trials", "free full text" och "last 5 years" använts. För några av artiklarna har filtreringen för "last 5 years" tagits bort då vissa äldre studier ändå ansetts relevanta för litteraturstudien.

Sökningarna är gjorda under perioden 140120-140430.

Informationen kommer också från medicinsk litteratur i bokform och från FASS, socialstyrelsens och läkemedelsverkets hemsidor.

Analys av vetenskapliga rapporter

Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease.(13)

I en randomiserad, placebokontrollerad studie som pågick 19 maj 2008 till 20 maj 2012 undersöktes effekt och patientöverlevnad hos patienter som behandlades med galantamin jämfört med placebo. Studien bedrevs vid 127 olika vårdcenter i Tjeckien, Estland, Frankrike, Tyskland, Grekland, Italien, Lettland, Litauen, Ryssland, Slovakien, Slovenien och Ukraina. Medelåldern hos deltagarna var 73 år och karaktäristika samt demografi var liknande mellan placebogrupperna och galantamingruppen. Patienterna intog 8, 16 eller 24 mg med matchande placebobehandling och av 2045 patienter som deltog slutförde 661 personer studien.

Annat läkemedelsbehandling

Andel patienter som tidigare behandlats med acetylkolinesterashämmare var mindre än 1% i placebo och 0,4% i galantamingruppen och andel patienter som samtidigt intog Memantin® var 21,8% i galantamingruppen och 21,1% placebogrupperna.

Överlevnad vid galantaminbehandling

60,98% intog studieläkemedlet kortare tid än 12 månader och medeltiden som grupperna intog läkemedlet var liknande. Av 89 dödsfall skedde 33 i galantamingruppen och 56 i placebogrupperna. Dödshastigheten hos patienter där MMSEpoängen (där ≤ 20 tyder på demenssjukdom) var < 18 , var högre (placebo: 7,01 galantamin 4,82.) än hos patienter med MMSE > 18 (placebo: 2,63, galantamin: 1,15)

Biverkningar

54% i galantamingruppen och 49% i placebogrupperna rapporterade en eller flera biverkningar av mild eller måttlig grad. De vanligaste biverkningarna var illamående och huvudvärk (tabell 1). Allvarliga biverkningar som ledde till sjukhusinläggning eller avhopp från studien var fler i galantamingruppen (figur 4). Av 89 dödsfall var 78 kopplade till biverkningar men biverkningarna som ledde till dödsfall var lägre i galantamingruppen jämfört med placebo (figur 4). De återstående elva dödsfallen var kopplade till händelser som uppkom 30 dagar efter studieintag.

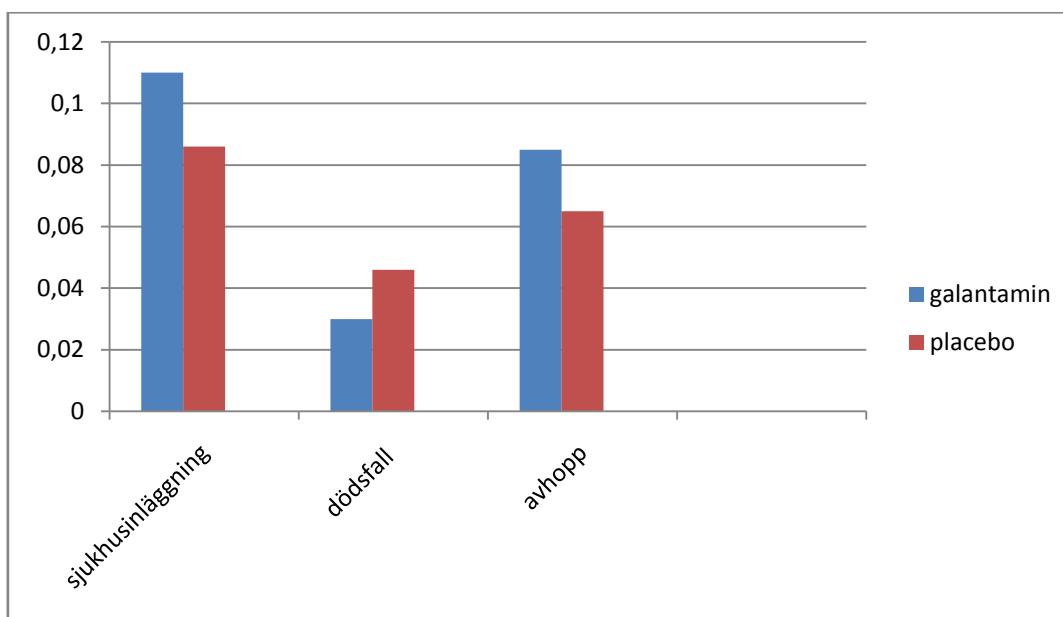
Tabell 1. Andel patienter som drabbades av vanliga biverkningar

Vanliga biverkningar	Galantamingruppen	Placebogrupperna
Illamående	0,084	0,024
Huvudvärk	0,057	0,057

De vanligaste biverkningarna som ledde till dödsfall var hjärtsvikt, hjärt-lungsvikt, lunginflammation och försämring i AS. Lungsvikt eller hjärtsvikt drabbade 139 fall i galantamingruppen och 126 fall i placebogrupperna. (tabell 2) Detta ledde till sjukhus för 27 fall i galantamingruppen och tretton fall i placebogrupperna samt sju dödsfall i galantamingruppen och 24 dödsfall i placebogrupperna.

Tabell 2 Antal patienter som drabbades av allvarliga biverkningar som ledde till dödsfall

Allvarliga biverkningar	Galantamin	Placebogruppen
Hjärtsvikt	4	3
Hjärt-lungsvikt	3	4
Försämring i AS	3	5
Lunginflammation	3	2
Lung, hjärthändelser totalt	139	126



Figur 4. Andel sjukhusinläggningar, dödsfall och avhopp som berodde på biverkningar

Förändring i MMSE och DAD-poäng

Vid månad 6 förbättrades medelvärdet i MMSE-poängen i galantamingruppen med 0,15 jämfört med placebo -0,28.

Vid 24 månader försämrades MMSE-poängen i lägre grad i galantamingruppen än i placebo, med -1,41 respektive -2,14 poäng.

För att mäta ADL-funktion användes DAD. Medelförändringen i DAD-poäng från start försämrades i placebogruppen jämfört med galantamingruppen. Vid månad 12 var det -6,5 respektive -4,5 och vid månad 24 var det -10,81 respektive -8,16.

Efficacy study of galantamine in possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease and vascular dementia in Thai patients: a slow-titration regimen.(4)

Deltagare

I en studie från Thailand undersöktes effekt efter höjning av galantamindos till patienter med AS med eller utan cerebrovaskulär sjukdom. Studien omfattade 75 deltagare och pågick mellan januari 2002 till december 2003. Patienterna fick 8 mg galantamin per dag som sedan ökades till 16 eller 24 mg/dag. Resultaten mättes i poäng på ADAS-cog och CIBIC+. ADAS-cog mäter poäng för minne och språk och CIBIC+ är en intervju med patienten och närstående. Sömnkvalité och poäng för daglig aktivitet mättes också.

Vid starten hade deltagarna ett medelvärde på Thai mental test examination(TMSE) på 19,7 och ADAS-cog poäng på 21,8. 52 patienter hade en mild grad av sjukdomen vilket var ett TMSE-värde på mindre än arton och 23 patienter hade måttlig grad med värde på arton och högre.

Effekt

Förbättringar i ADAS-cog poäng var statistiskt signifikant vid vecka 8, 12 och 24 med -2,10,-3,53 och -3,34 poäng. Signifikanta förbättringar på ordminne och att komma ihåg instruktioner förbättrades inom tre månader med -0,9, -1,1 -0,5 poäng. Patienterna med mild sjukdomsgrad fick bättre resultat jämfört med gruppen med måttlig grad med -2,8 jämfört med -4,6 poäng och båda grupperna förbättrade CIBIC+ poängen. En majoritet av patienterna rapporterade förbättring och en fjärdedel kände ingen skillnad.(tabell 3). Signifikanta förbättringar observerades vid vecka 12 och vid studiens slutpunkt. ADCS/ADL som gav poäng för daglig aktivitet förbättrades under hela studien och förbättringar på sömnkvalité syntes på PSQI vid vecka 24.

Tabell 3. Andel patienter som rapporterar förbättring, ingen ändring eller försämring.

	Förbättring	Ingen ändring	Försämring
Vid studiens slut	0,678	0,254	0,068

Biverkningar

Biverkningarna var milda eller måttliga och de vanligaste var gastrointestinala, muskelbesvär och nervösa besvär. Det fanns inga kliniska skillnader i hälsostatus, fysisk status eller vid elektrokardiografi-undersökning(EKG). Det syntes heller inga skillnader i blodprov eller i urinprov vid de olika behandlingarna.

Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial.(14)

Deltagare

I en studie från 2000 undersöktes effekt och säkerhet vid galantaminbehandling jämfört med placebobehandling. Studien pågick i sex månader vid 86 center i Canada, Finland, Frankrike, Tyskland, Norge, Sverige, Nederländerna och Storbritannien. 653 patienter randomiserades till antingen 24 mg eller 32 mg galantamin eller placebobehandling. 186/215 patienter som fick placebo, 176/220 patienter som fick 24 mg och 163/218 patienter som fick 32 mg slutförde studien. Gruppernas karaktäristika var lika och 85% av patienterna tog andra läkemedel, oftast analgetika.

Resultat

Vid sex månader visade galantamingruppen bättre kognitiv förmåga på ADAS-cog-skalan. Skillnaden mot placebobehandling var 3,1 poäng för den låga dosen och fyra poäng för den högre doseringen och ökade över tid. Förbättringarna var statistiskt signifikanta för den höga dosen vid månad sex. Patienter med måttlig eller allvarlig grad av sjukdomen fick de bästa resultaten där det blev en skillnad på sju poäng mellan placebo och höga dosen galantamin. Då galantamingrupperna räknades samman och jämfördes med placebo var skillnaden i ändring från start 3,18 poäng.

På CIBIC+ visades bra resultat för båda galantamingrupperna.

Biverkningar

Minst 5% fler i galantamingrupperna rapporterade illamående, kräkning, diarré, yrsel, huvudvärk, anorexi och viktnedgång. Den vanligaste biverkningen var illamående och rapporterades som mild eller måttlig av 153 av 169 patienter. 115/169 av patienterna i galantamingruppen hade illamående under titreringsfasen. 92% av biverkningarna var milda eller måttliga, 12-13% var allvarliga och var liknande i alla tre grupperna. Avbrott efter biverkan var vanligare hos galantamin med 79/438 än i placebogruppen med 19/215. Fler patienter i den höga dosen hoppade av efter biverkan med 48/218 än i låga dosen med 31/220. Den vanligaste biverkan som orsakade avhopp var illamående med 42/438 och kräkning med 24/438. Avhoppshastigheten var liknande mellan grupperna. Inga skillnader i blodprov, urinprov, blodtryck eller på EKG under studien. Vid sex månader sågs en viktnedgång med 1,4 kg i galantamingrupperna och en viktökning med 0,2 kg i placebogruppen.

Randomized, Double-Blind, Parallel-group, 48-Week study for Efficacy and safety of a Higher-Dose Rivastigmine Patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease.(15)

Deltagare

I en studie som varade från juni 2007 till maj 2011 undersöktes effekt och säkerhet vid en högre dos av rivastigmin i plåsterform. Studien hade deltagare från USA, Canada, Italien, Tyskland, Frankrike, Schweiz och Spanien. Patienterna hade tidigare deltagit i en 48 veckor lång studie där en försämring skulle skett för deltagande i denna studie. Deltagarna fick i denna studie antingen plåster med 13,3 mg/24 h eller med 9,5 mg/24 h. I gruppen som fick 13,3 mg/24 h avslutade 207 deltagare och i 9,5 mg/24 gruppen avslutade 203 deltagare. Demografi var lika mellan grupperna och medexponeringen för läkemedlet var lika i båda grupperna. 41,4(+14,3) och 41,3(+13,6) veckor

Resultat

Båda grupperna visade minskning i ADCS-ADL poäng från start till 48 veckor och minskningen var mindre (lägre poäng är sämre) hos de som fick 13,3 mg. Signifikant mindre minskning visades vid vecka 16, 24, 32 och 48 hos de som fick 13,3 mg/24 h jämfört med 9,5 mg/24 h.

Kognitiv minskning som mättes i ADAS-cog var mindre i 13,3 mg/24 jämfört med 9,5 mg/24 h gruppen. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna vid vecka 48 men en signifikant skillnad med bättre resultat för 13,3 mg/24 h vid vecka 24.

Funktionell minskning sågs senare i 13,3 mg/24 h än i 9,5 mg/24 h men inga signifikanta skillnader. Andelen med funktionell försämring var mindre i 13,3/24 h mg än i 9,5 mg/24 h men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

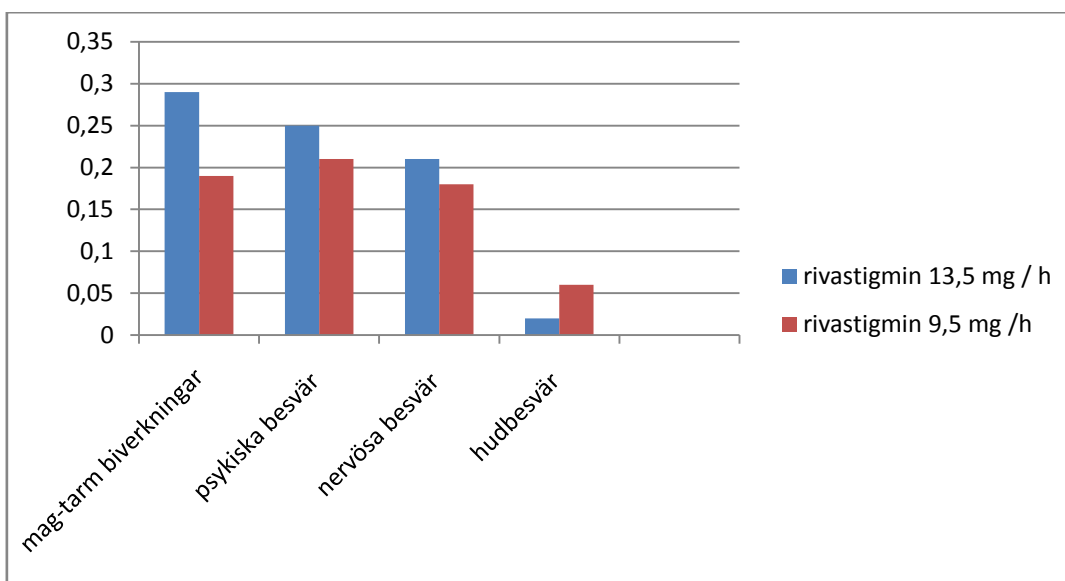
Biverkningar

Liknande typ av allvarliga biverkningar och antal dödsfall sågs mellan grupperna. De allvarliga biverkningarna var 15,7% i 13,3 mg/24 h och 15,5% i 9,5 mg/24 h och dödsfallen var 1,1% och 1,8% men dödsfallen var inte kopplade till studien. De vanligaste biverkningarna var infektioner och nervösa besvär (tabell 4). Biverkningar som ledde till avhopp var lägre i 13,3 mg/24 h jämfört med 9,5 mg/24 h. 9,6 % vs 12,7% och var mage-tarmbiverkningar och psykiska besvär. Allvarliga biverkningar som ledde till avhopp var 4,3% respektive 6,4%.

I studien rapporterades biverkningar i större andel hos 13,3 mg/24 h jämfört med 9,5 mg/24 h och den vanligaste var mage-tarmbiverkningar. Psykiska och nervösa besvär drabbade också 13,3 mg/24 h i högre grad men hudbesvär förekom mindre ofta i 13,3 mg/24 h än i 9,5 mg/24 h (figur 5). Biverkningar som illamående, kräkningar, viktnedgång, nedsatt aptit och magsmärta var mer rapporterade i 13,3 mg/24 h än i 9,5 mg/24 h. De som behandlades i mer än 24 veckor som rapporterade kräkningar var jämförbara mellan grupperna och andelen med klåda var lägre i 13,3 mg/24 h än 9,5 mg/24 h. Incidens som ledde till dosjustering eller avhopp var 13,9% i 13,3 mg/24 h och 5,3% i 9,5 mg/24 h. Andel som fick EKG-förändringar var liknande i båda grupperna med 17,5% respektive 15,2%.

Tabell 4 andel biverkningar hos de båda grupperna

Andel biverkningar	Rivastigmin 13,3 mg/24 h	Rivastigmin 9,5 mg/24 h
Infektioner	0,046	0,042
Nervösa besvär	0,05	0,039



Figur 5. Andel av olika biverkningar som ledde till avhopp under studien

Andra läkemedel

En liknande andel från de båda grupperna behandlades med minst ett läkemedel från antipsykotika, antidepressiva eller hypnotika läkemedel (tabell 5) och ett antal patienter inledde behandling med någon av dessa läkemedel (tabell 6) Medelduration var för antidepressiva var 37 och 39,8 veckor, för antipsykotika var det 26,7 och 29,5 veckor och för hypnotika var det 33 resp 33,2 veckor.

Tabell 5 Andel patienter som behandlades med annat läkemedel

Andra läkemedel	13,3 mg/24 h	9,5 mg/24 h
Behandlades med antipsykotika, antidepressiva eller hypnotika	0,30	0,31

Tabell 6 Andelen patienter som inledde behandling med annat läkemedel

Inledde behandling med	13,3 mg/24 h	9,5 mg/24 h
Antidepressiva	0,10	0,085
Antipsykotika	0,09	0,099
Hypnotika	0,061	0,064

Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease.(4)

I en studie som publicerades 2007 undersöktes effekt och säkerhet vid snabb titrering av rivastigmin som doserades två eller tre gånger dagligen. Deltagarna valdes ut från vårdcenter i Australien, Canada, Irland, Italien, Sydafrika och UK. Studien pågick i 26 veckor och omfattade 678 patienter. Demografi var liknande och inga signifikanta statistiska skillnader fanns mellan grupperna.

Andra sjukdomar och läkemedel

De vanligaste medföljande sjukdomarna var kardiovaskulär sjukdom och artrit och andel patienter som fick andra läkemedel var liknande för de tre grupperna. De vanligaste andra läkemedel var läkemedel mot psykiska sjukdomar och hjärtkärlläkemedel.(tabell 7)

Tabell 7. Andelen deltagare som tog andra läkemedel.

	rivastigmin 3 gånger dagligen(TID)	rivastigmin 2 gånger dagligen (BID)	Placebo
Tog andra läkemedel	0,85	0,84	0,79
Psykotika	0,44	0,44	0,42
Hjärtkärlläkemedel	0,38	0,31	0,32

Vid vecka 12 hade 60% av patienterna i TID, 0,43% i BID och 88% i placebogrupperna nått maxdosen som var 12 mg/dag.

Vid vecka 26 var medeldosen av rivastigmin 9,6 mg i TID och 8,9 mg i BID. Av 71% av TID och 60% av BID av alla patienterna som slutfört studien hade minst 9 mg av läkemedlet intagits. De patienter som använt minst 70% av studieläkemedlet definierades som att ha slutfört behandlingen. Följsamheten var 99% för de som fick TID, 98% för BID och 99% för placebo.

Resultat

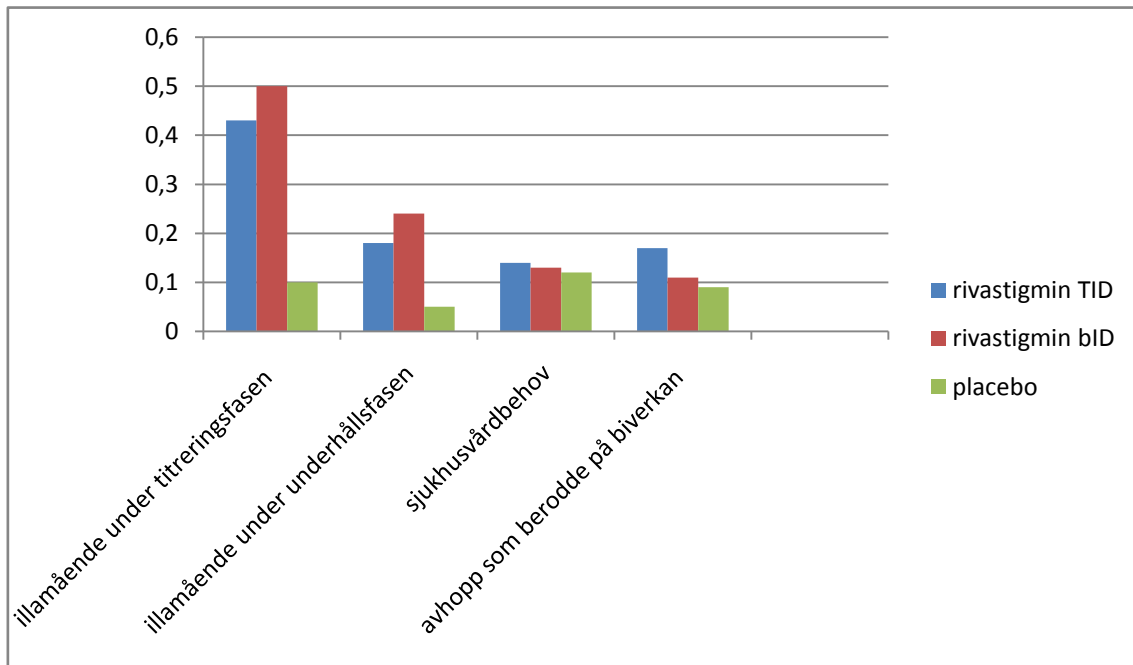
Medelvärdet på ADAS-cog från start var bättre i båda rivastigmingrupperna än i placebo vid vecka 12,18 och 26. Vid vecka 26 var medelskillnaden mellan rivastigmin och placebo 2,9, i TID och 1,6 i BID. I ITT-analysen var ADAS-cog poängen bättre vid alla mätpunkter hos rivastigmingrupperna i jämförelse med placebogrupperna.

Signifikanta skillnader mellan andelen patienter som visade förbättringar på CIBIC+ sågs mellan Rivastigmin TID och placebo vid vecka 12,18 och 26. Skillnader mellan rivastigmin BID och placebo var signifikanta vid tolv veckor. På PSD-skalan visades mindre försämring i daglig aktivitet i båda rivastigmingrupperna.

Biverkningar

Yrsel rapporterades mer i båda rivastigmingrupperna än i placebo. Huvudvärk och oro var mer frekvent i Rivastigmin BID men biverkningar som agitation och hemorojder förekom oftare i placebogrupperna än i rivastigmingrupperna. Biverkningarna rapporterades mer under titrering och i underhållsfasen i Rivastigmin, men biverkningarna ledde sällan till avhopp. Mest rapporterade biverkningarna i rivastigmingrupperna jämfört med placebo var illamående, kräkning, anorexi och buksmärta. I rivastigmin upplevde fler patienter illamående under titreringsfasen än under underhållsfasen. 18% patienter i rivastigmingruppen och 15% patienter i placebogrupperna upplevde en allvarlig biverkning som var dödlig, livshotande eller där sjukhusvård var nödvändig. Orsaken till biverkan var antingen överdosering eller

komplikationer vid läkemedelsintag. Andelen som krävde sjukhusvård var liknande och avhopp som berodde på biverkan var något fler i TID. (figur 6) 33% av patienterna fick mindre än 6 mg och 66 % fick minst 6 mg i TID och i BID fick nära 50 % mindre eller minst 6 mg vid avhopp, så fler avhopp verkar inte bero på högre dos. Inget dödsfall skedde under studien.



Figur 6. Andel biverkningar, sjukhusvårdbehov och avhopp för de olika behandlingarna.

Rivastigmin orsakade inga kliniska ändringar i labvärden eller hälsa. En liten men statistisk minskning i medelvikt sågs med rivastigminbehandling. Medeländringen var -1,27 kg i TID och -1,56 kg i BID gruppen jämfört med 0,7 kg i placebo vid vecka 26. Två fall av bradykardi tillkom, en i placebo och en i TID. Det fanns ingen klinisk skillnad vid EKG-undersökningar.

Rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in alzheimer's disease.(16)

Vid en studie som publicerades 2007 undersöktes effekten av rivastigmin på de fyra symtomen uppmärksamhet, apati, oro och agitation.

Till studien anmälades 2119 deltagare av 375 läkare i Canada. 165 (7,8%) var hemmaboende patienter, 433 (20,4%) bodde på institution och för 34 (1,6%) saknades uppgift. Av dessa var 60,1% var kvinnor. 74,4 % fick kolinesterashämmare för första gången, 20% hade behandlats med donepezil, 3,9% med galantamin och 1,1% med både donepezil och galantamin tidigare. Läkarna fyllde i och skickade tillbaka formulär för patienterna och resultaten mättes i förändring av de fyra symtomen och i MMSE poäng. 2115 (99,8%) kom vid start. 1612 (76,1%) var med vid tre månader och 1166 (55%) var med i studien vid sex månader. Anledningen till att patienterna inte var med kunde bero på att läkarna inte skickade in formulären eller på att de var felaktigt ifyllda. Vid månad sex använde 1063 (91,2%) av 1166 patienter rivastigmin. Tre mg två gånger dagligen var vanligast vid sex månader med 642 patienter (60,4%). 156 patienter (14,7%) slutförde studien på 4,5 mg två gånger dagligen och 44 patienter (4,1%) på sex mg två gånger dagligen.

MMSE poängen var 20,8 i medel och var högre för de som var hemmaboende. Vid sex månader hade båda gruppernas MMSE-poäng förbättrats till 22,5 jämfört med 19,7 hos de som bodde på institution. Medelvärdet höjdes från 20,8 till 21,9. Vid start var det hög prevalens av uppmärksamhetsstörningar, oro, apati och agitation hos patienterna. (tabell 8)

Tabell 8. Andel symptom hos patienterna

Symtom	Milda, måttliga	Allvarlig	
Uppmärksamhetsstörningar	0,82	0,09	
Oro	0,74	0,12	
Apati	0,68	0,11	
Agitation	0,60	0,11	

En stor del av patienterna som fick rivastigmin fick förbättring av symtomen vid månad sex, några hade oförändrat resultat och några fick försämring (tabell 9)

Tabell 9. Andel med förbättring, oförändrat och försämring av symptom

Symtom	Förbättring	Oförändrat	Försämring
Uppmärksamhet	0,68	0,25	0,08
Oro	0,62	0,31	0,07
Apati	0,63	0,30	0,07
Agitation	0,56	0,37	0,07

Safety and tolerability of Donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease.(17)

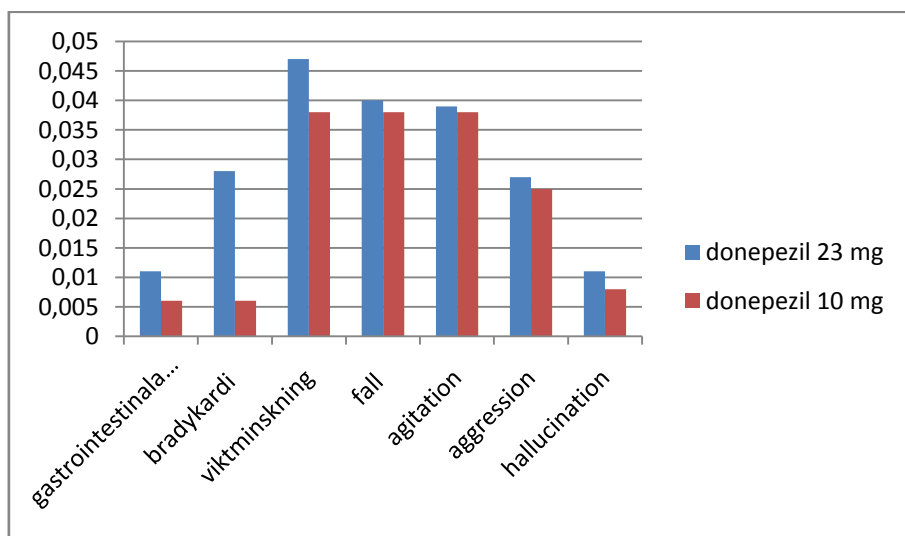
Deltagare

I en studie från USA som publicerades 2011 undersöktes säkerhet och tolerans vid ökning av donepezil vid dosering 10 mg/dag till 23 mg/dag. Patienterna hade alla tagit donepezil i ett medelvärde av 110 veckor och alla startvärden var lika mellan behandlingsgrupperna. Populationen omfattade totalt 1434 patienter varav 963 patienter intog donepezil 23 mg/dag och 471 patienter intog donepezil 10 mg/dag. I 23 mg-gruppen slutförde 71,1% och i 10 mg-gruppen slutförde 84,7% studien.

Biverkningar

Biverkningar, som kräkning, illamående, diarré och yrsel var den vanligaste orsaken till avhopp. Biverkningarna förekom mer hos den grupp som fick 23 mg/ dag med 73,7% jämfört med 63,7% hos de som fick 10 mg. Av de som fick biverkningar hade 88,6% i 23 mg gruppen och 88,7% i 10 mg gruppen milda till måttliga biverkningar och 125 personer (8,7%) fick minst en allvarlig biverkan. Incidensen var liknande i 23 mg gruppen(8,3%)och i 10 mg gruppen (9,6%). Allvarliga biverkningar som ansågs som möjliga eller troliga relaterade till studie läkemedlet var liknande i 23 mg (2,8%) och 10 mg (2,3%).13 dödsfall inträffade under studien eller under 30 dagar efter. 8(0,8%) i 23 mg och 5 (1,1%) i 10 mg-gruppen men dessa relaterades inte till studieläkemedlet.

De biverkningar som det fokuseras på i denna studie är fall, psykiska symtom, gastrointestinala blödningar, bradykardi och viktninskning. Gastrointestinala blödningar, bradykardi och viktninskning förekommer mer i 23 mg-gruppen och andelen fall och psykiska symtom förekom lika ofta i båda grupperna. (figur 7) Inga kliniska skillnader mellan andelen med onormala laboratorievärden eller på EKG i grupperna. Fler rapporterade efter vecka ett fler biverkningar och fler hoppade av efter biverkningar av de som tog 23 mg jämfört med de som tog 10 mg. I 23 mg-gruppen rapporterade 30% och 8,3% hoppade av jämfört med 12,1 % rapporteringar och 1,9 % avhopp i 10 mg-gruppen. Ökningen av biverkningar var lika mellan vecka ett och två och två och fyra och sedan jämförbar rapportering vecka fyra till slutet av studien mellan 23 mg-gruppen och 10 mg-gruppen. Hos patienter som även använder memantin ses liknande risk för biverkningar.



Figur 7. Skillnader i biverkningsrisk mellan donepezil 23 mg och donepezil 10 mg

Effectiveness of Donepezil in Reducing Clinical Worsening in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's disease.(18)

I en studie från 2009 undersöktes om patienter som var behandlade med donepezil visade en minskad grad av kognitiv försämring jämfört med placebobehandlade patienter. Olika kriterier skulle uppnås för att definiera klinisk försämring.

Deltagare

Från början var det 1049 patienter som randomiserades till donepezil eller placebo i originalstudier, där sedan 388 fick placebobehandling och 518 fick behandling med Donepezil. Det fanns inga kliniska skillnader i demografi mellan grupperna.

Olika kriterier

- kognition – (COG) försämring i kognitiv förmåga med någon försämring i MMSE poäng.
- kognition och globalt mått (COG+G)-försämring i kognitiv förmåga och i globalt mått
- kognition, globalt och funktionellt mått (COG+G+F)- försämring i kognitiva, globala och funktionella mått.

Resultat

En mycket större andel av patienterna som fick placebobehandling mötte kriterierna för försämringarna i alla tre definitionerna. I jämförelse med båda subgrupperna(mild eller måttlig AS) visade placebogruppen större försämring. För den svåraste definitionen COG+G+F mötte mer än dubbelt så många av placebopatienterna definitionskriterierna för försämring.

Patienterna med måttlig form av AS fick större försämring . I gruppen med mild AS mötte 1,3 (7,2 %)och i gruppen med måttlig AS mötte 30,9(14,4%) kriterierna. Graden av kognitiv försämring var större hos placebo patienterna över 6 månader jämfört med patienterna som fick donepezil. Vid analyserna som gjordes vecka 12 och 24 blev MMSE poängen sämre i högre grad för placebopatienterna som mötte COG och COG+G kriterierna. Bland patienterna som mötte strängaste definitionen COG+G+F var försämringarna i MMSE poäng sämre från start till vecka 12 och 24.(tabell 10)

Tabell 10. Ändring i MMSE-poäng i de olika grupperna.

Definitionsgrupp	Behandlingsgrupp	Ändring till vecka 12	Ändring till vecka 24
COG	Placebo	-1,81	-3,41
	Donepezil	-0,82	-2,95
COG+G	Placebo	-1,90	-3,89
	Donepezil	-0,99	-3,25
COG+G+F	Placebo	-2,12	-4,12
	Donepezil	-1,29	-3,68

Effectiveness and Tolerability of High-Dose (23 mg/d) Versus Standard-Dose (10 mg/d) donepezil in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Study.(19)

Denna studie undersökte effekt och tolerans vid behandling med donepezil 23 mg jämfört med 10 mg. Studien pågick från 6 juni 2007 till 27 mars 2009 och bedrevs vid 219 platser i Asien, Europa, Australien, Nordamerika, Sydafrika och Sydamerika. Deltagarna skulle ha tagit donepezil 10 mg i minst tolv veckor för att få delta och randomiserades sedan till att antingen inta donepezil 10 mg eller donepezil 23 mg i 24 veckor. 963 personer varav 63% kvinnor fick 23 mg och 471 varav 62,4% kvinnor fick 10 mg. Andelen med annan läkemedelsbehandling var liknande mellan grupperna. Andra läkemedel som var vanliga var memantin och antidepressiva läkemedel med 50,3%, blodfettssänkande med 36,6% , blodförtunnande med 31,9%. Memantin förskrevs till 36,6% i 23 mg och 37,5% i 10 mg, antidepressiva till 25,1% och 26,3% och antipsykotika till 11,1% och 10 %. Följsamheten var 93,2% hos 23 mg och 97,3% hos 10 mg.

Resultat

Vid studiens slut vid vecka 24 var SIB (som är en 40-gradig poängskala som bedömer kognitiv förmåga vid svårare fall av AS) poängen signifikant bättre hos de med 23 mg/d med 2,4 poängs skillnad.

På CIBIC+ var det signifikant bra resultat för de med svårast form av AS(de med MMSE-poäng 0-16)vid start. Det var inte någon signifikant fördel för 23 mg i MMSE-poäng.

Biverkningar

Biverkningar rapporterades till större del i 23 mg där 73,7% som fick 23 mg och 63,7% som fick 10 mg rapporterade minst en biverkan. Gastrointestinala biverkningar var vanligast den första månaden med 21% i 23 mg och 5,9% i 10 mg. De flesta biverkningarna var milda eller måttliga. För 23 mg var det 297 (30,8%)milda, 332(34,5%) måttliga och 81(8,4%) allvarliga. För 10 mg var det 147(31,2%) milda, 119(25,3%) måttliga och 34 (7,2%) allvarliga. Fler biverkningar i 23 mg var kopplade till studien som möjliga eller troliga jämfört med 10 mg. De tre vanligaste biverkningarna var illamående, kräkning och diarré.(Tabell 11).

Inga skillnader sågs vid labprov eller EKG. Något fler patienter i 23 mg rapporterade viktminskning och patienter med vikt under 55 kg i 23 mg gruppen hade större risk för biverkningar än de andra. 13 patienter dog under studien eller inom 30 dagar men inga dödsfall var kopplade till studien. Allvarliga biverkningar kom hos 80, 8,3% i 23 mg gruppen och 5 (1,1%)i 10 mg-gruppen. Fler i 23 mg gruppen hoppade av efter biverkningar med 182, 18,6% jämfört med 39, 7,9%. De vanligaste biverkningarna som ledde till avhopp var kräkning, illamående, diarré, yrsel.

Tabell 11 . Andel vanliga biverkningar som var kopplade till studien.

	23 mg	10 mg
Illamående	0,06	0,01
Kräkning	0,05	0,008
Diarré	0,03	0,015

Resultat och diskussion

Målet med denna litteraturstudie är att se om det finns skillnad i effekt och biverkningsprofil mellan de tre olika acetylkolinesterashämmarna galantamin, rivastigmin och donepezil.

Effekt av acetylkolinesterashämmare

Alla tre acetylkolinesterashämmarna har visat god effekt på kognitiv förmåga vid AS och patienter med en mild form av sjukdomen får ofta bäst effekt. En del patienter behandlas sedan tidigare med andra läkemedel som till exempel Memantin, antipsykotika, antidepressiva och hjärtkärlläkemedel vilket kan påverka effekten och en del patienter har också inlett behandling med andra läkemedel under studietiden vilket också kan påverka effekten av acetylkolinesterashämmarna. Patienter som har andra bakomliggande sjukdomar kan också få en annan effekt av behandling mot AS. Substansernas verkningsmekanismer skiljer sig lite åt. Galantamin hämmar enzymet acetylkolinesteras och interagerar också med nikotinreceptorerna vilket medverkar till ökad acetylkolinmängd. Rivastigmin hämmar både acetylkolinesteras och butyrylkolinesteras och förhindrar nedbrytningen av acetylkolin från intakta neuron vilket ger ökad acetylkolinmängd medan donepezil endast hämmar acetylkolinesteras. Galantamin har i studien av Gauthier et al. testats mot de fyra symtomen uppmärksamhetsstörning, apati, oro och agitation.(16) Här fick en hel del patienter förbättring men ganska många rapporterade också oförändrat resultat. I denna studie skulle läkarna bedöma patienterna och skicka tillbaka formulären och ibland kanske svaren blev beroende av läkaren som skickade tillbaka resultaten. Det var också ganska många formulär som inte kom tillbaka. Att behandla med rivastigmin i plåsterform som appliceras en gång per dag innebär enklare hantering utan risk för glömd tablett och därmed troligen bättre följsamhet. Det har också visats att plåster med högre styrka ger bättre effekt och fungerar bra vid titrering. I en studie där en högre dos av plåster testats har bra resultat setts på både kognitiv förmåga och förmåga till daglig aktivitet.(15) Mätmetoderna som använts i de olika studierna sammanfattas i en tabell och för alla grupperna visas bra resultat vid högre dos eller titrering av läkemedlet. (tabell 12).

Tabell 12. Mätmetoder som använts och gett bra resultat för de olika typerna.

	galantamin	rivastigmin	donepezil
MMSE	X	X	X
CIBIC+	X		X
ADAS-cog	X	X	
DAD	X		
ADCS-ADL		X	

MMSE poängen blir bättre för alla tre substanserna i olika studier och patienterna med högre poäng från början får högst poäng, vilket innebär att personer med mildast form av sjukdomen får bäst hjälp. MMSE är ett test med 20 frågor som handlar om tid, minne, språk och syntolkningsförmåga. I en studie där galantamin jämfördes med placebo förbättrades medelvärdet i MMSE-poäng efter sex månader med 0,15 för galantamingruppen och -0,28 för placebogrupperna. Detta var en ganska stor studie med 661 personer som slutförde där få deltagare hade provat acetylkolinesterashämmare tidigare. En liknande andel i de båda grupperna intog också memantin.(13) Då effekten jämförs i MMSE-poäng mellan en grupp med mild form av AS och en grupp med svår form av AS ses bättre effekt hos gruppen med mildast grad av sjukdom. I en studie som är gjord på Rivastigmin jämfördes en grupp hemmaboende patienter som hade en mildare grad av sjukdomen med en grupp som bodde på institution och då syntes förbättringar hos hemmaboende patienter, de med högst MMSE-poäng från början.(19)

Vid jämförelse vid olika grad av sjukdomen visar donepezil en bättre effekt jämfört med placebobehandling. I en studie delades patienterna in i olika grupper efter sjukdomsgrad och här mättes sedan hur mycket mindre minskningen i MMSE poäng blev med behandling med donepezil jämfört med placebo. Hos patienterna som tillhör definitionsgruppen COG (definieras som någon försämring MMSE-poäng) och COG+G (försämring i kognitiv förmåga och globalt mått) förbättrades poängen för patienterna med donepezilbehandling vid vecka 12 och 24 med mindre minskning i MMSE-poäng. I COG-gruppen var minskningen i MMSE-poäng vid vecka 12 signifikant lägre jämfört med placebo. I COG-gruppen sågs samma tydliga resultat. För gruppen med svårast sjukdomsfas sågs också förbättring.(18) I studien som är genomförd av Farlow et al. kunde man också konstatera att de inte blir någon signifikant förbättring i MMSE-poäng vid högre dos vid svårare form av AS. Här användes istället SIB som är en skala som mäter poäng för kognitiv förmåga vid svårare form av AS som visade på bättre resultat vid högre dos med 2,4 poängs skillnad jämfört med behandling med 10 mg donepezil. Detta var en stor studie med 971 personer som fick 23 mg och 471 som fick 10 mg och här hade patienterna en sämre sjukdomsbild och använde också många andra läkemedel.(19) Med tanke på omfattningen kan denna vara mer tillförlitlig.

När det gäller mätning för kognitiv förmåga på ADAS-cog ses också bättre resultat vid högre eller tätare dosering. I en mindre studie från Thailand (4) med 75 deltagare sågs signifikanta förbättringar vid vecka 8,12 och 24 med -2,10, -2,53 och -3,34 poäng för den högre dosen. Här sågs bra resultat på framförallt minne och förmåga att komma ihåg instruktioner. I studien deltog 52 patienter med en mild grad på sjukdomen och 23 patienter med en måttlig grad och här visades också att patienterna med en mild grad på sjukdomen får bäst resultat. Vid jämförelse mellan två olika doser av galantamin med placebo visas bra resultat för galantamin med 3,1 poängs skillnad mellan den låga dosen och placebo och 4,1 poäng mellan den höga dosen och placebo. Detta mättes vid månad sex då skillnaderna var statistiskt signifikanta och här fick patienter med måttlig eller allvarlig sjukdomsgrad bäst resultat.(14) Vid tätare dosering ses också bra resultat där det i en studie mättes 2,9 poängs skillnad för gruppen som tog rivastigmin tre gånger dagligen jämfört med placebo och 1,6 poängs skillnad mellan gruppen som tog rivastigmin två gånger dagligen och placebo vid vecka 26. Här tog också ganska många patienter andra läkemedel vilket kanske kan påverka effekten.(5) Då styrkan höjs vid plåsterbehandling med rivastigmin fås också bättre resultat på ADAS-cog. I en studie där 207 personer slutförde studien på den starka dosen på 13,5/23 h och 203 slutförde på 9,3 mg/24 h är resultatet signifikant bättre för rivastigmin vid vecka 24 men är sedan inte signifikant efter 48 veckors behandling.(15) Så vid behandling med galantamin ses förbättringar på framförallt minne och förmåga att komma ihåg instruktioner och patienter med måttlig eller allvarlig sjukdomsgrad får bäst resultat. Rivastigminbehandling ger bäst resultat vid tätare dosering eller högre dosering.

På CIBIC+ ses förbättrade resultat och blir bättre vid tätare dosering. I studien som undersökte effekt på rivastigmin med dosering tre gånger dagligen istället för två gånger dagligen sågs bättre effekt vid ökning till tre gånger dagligen. Skillnaden blev signifikant mellan placebo och båda grupperna vid vecka tolv men är sedan inte signifikant för rivastigmin två gånger dagligen vid de andra mätpunkterna vid vecka 18 och 26.(5) Här visas att resultatet på CIBIC+ blir bäst vid tätare dosering, i alla fall efter en tids behandling. I studien från Thailand med lite färre deltagare ses förbättringar på CIBIC+ för båda behandlingsgrupperna.(4) Donepezil har i en större studie gett bra resultat på CIBIC+ vid svårare form av AS. Här deltog 963 personer som fick 23 mg och 471 personer som fick tio mg som skulle ätit donepezil i minst tio veckor innan för att få delta. Eftersom CIBIC+ mätning är en intervju med patient och närstående kanske det påverkar vem som gör intervjun. Patienten sjukdomsgrad kanske också påverkar.(19)

Mätmetoden för förmåga till daglig aktivitet har också mätts i DAD och ADCS-ADL och har visat bra resultat. I studien på Galantamin jämfört med placebo mättes DAD och

vid månad 12 var det -6,5 respektive -4,5 och vid månad 24 var det -10,81 respektive -8,16. Här slutförde 661 personer studien. (13) I studien från Thailand blev det också bra resultat under hela studietiden för ADL-funktion som mättes på ADCS/ADL.(4) Vid mätning i ADCS/ADL är sämre poäng sämre resultat och i studien som undersökte plåsterbehandling med rivastigmin 13,3 mg/h eller 9,5 mg/h sågs signifikant mindre minskning i ADCS/ADL poäng för 13,3 mg/24 h.(15)

Allvarliga biverkningar

Galantamin ger fler allvarliga biverkningar och fler sjukhusinläggningar av en högre dos än de andra två substanserna. Hjärtsvikt, hjärt-lungsvikt, lunginflammation och försämring i AS är några allvarliga biverkningar som uppkom och dessa ledde ofta till avhopp i studien. Här var dock fler dödsfall som berodde på biverkningar i placebogruppen.(13) Det är rapporterat färre allvarliga biverkningar i studien som är gjord på galantamin i Thailand, här var det färre patienter och studien undersökte mer effekten av galantamin.(4) Vid jämförelse mellan två doser galantamin sågs liknande biverkningar i båda grupperna men det var fler avhopp i den höga dosen. I studien som är gjord på behandling av rivastigminplåster är det liknande typ av allvarliga biverkningar i de båda grupperna (13, 5 mg/ 24 h eller 9,5 mg/24 h), det är dock fler avhopp i 9,5 mg/24 h.(15) Vid dosering två eller tre gånger dagligen med rivastigmin sågs också en likadel allvarliga biverkningar mellan placebogruppen och rivastigmingruppen, 15% och 18%.(5) I studien från USA på donepezil förekom också allvarliga biverkningar i liknande utsträckning vid låg eller hög dos. (17) Vid svårare fas av sjukdomen sågs fler allvarliga biverkning hos fler patienter i den högre dosen med 80 respektive 5 personer.(19) När två doser jämförts sker de flesta avhopp efter den höga dosen men vid behandling med rivastigmin plåster rapporteras det fler avhopp efter biverkan av den låga dosen.(15) För alla tre grupperna gäller att fler avhopp efter biverkningar görs i läkemedelsgruppen jämfört med placebogruppen.

Milda och måttliga biverkningar

Det är vanligt med milda eller måttliga biverkningar för alla tre grupperna(tabell 13). I studien på galantamin rapporterade nära hälften i både galantamin och placebogruppen milda eller måttliga biverkningar som var illamående och kräkning.(13) Även för donepezil rapporteras liknande antal milda biverkningar i både 10 mg och 24 mg gruppen.(17) Vid tablettbehandling med acetylkolinesterashämmare är illamående och magetarmbiverkningar vanligast och biverkningarna upplevs ofta mer under titreringsfasen än under underhållsfasen. Vid plåsterbehandling är de vanligaste biverkningarna infektioner och psykiska besvär. Hudbesvär är också en biverkan av plåster och förekommer oftare vid 9,5 mg/24 h än vid 13,3 mg/24 h vilket är lite anmärkningsvärt. (15) Huvudvärk, nervösa besvär, psykiska besvär, yrsel, anorexi och fall är vanligt i två av tre av grupper(tabell 12). Viktminskning som förekommer för donepezil och galantamin är också en faktor som kan leda till att risken för biverkning ökar. Hos patienter som även tar memantin ökar också biverkningsrisken vilket kan bero på att sjukdomen är i en svårare fas. Vid jämförelse av de vanliga biverkningarna så har donepezil minst vanliga milda biverkningar men har bradykardi som en biverkan av allvarligare form. Rivastigmin har flest olika typer av milda biverkningar men vid plåsterbehandling är de färre (tabell 12). Fall är ju en biverkning för två av de tre grupperna och är ett problem för äldre eftersom detta är en vanlig biverkan av andra vanliga läkemedel hos äldre. Psykiska besvär och nervösa besvär är också vanligt i två av tre av grupper och har kanske samband med att många med AS också får depression.

Tabell 13. Biverkningar för de olika preparaten

Vanliga, måttliga biverkningar	Donepezil	Galantamin	Rivastigmin
Huvudvärk		X	X
Gastrointestinala	X	X	X
Muskelbesvär		X	
Nervösa besvär		X	X
Illamående		X	
Infektioner			X
Hudbesvär			X
Psykiska besvär	X		X
Yrsel	X		X
Oro			X
Anorexi		X	X
Fall	X	X	
Viktninskning	X	X	
Bradykardi	X		X

Infektioner är en biverkan för rivastigmin och det kanske inte kopplas som en biverkning. Gemensamt för de tre grupperna är gastrointestinala biverkningar och att biverkningarna ökar med högre dos med undantag för rivastigmin plåster som har mindre hudbiverkningar vid den högre dosen. Studierna som är med i litteraturstudien har studerat biverkningar i olika omfattning och en av studierna har bara undersökt effekten.

Slutsats

Utifrån de analyserade studierna framgår det att donepezil, rivastigmin och galantamin har effekt på kognitiv förmåga och förmåga till daglig aktivitet. Donepezil har effekt även vid svårare fas av sjukdomen och fungerar också bra vid högre dosering.

Rivastigmin, som även finns som plåster, fungerar bra vid högre och tätare dosering och ger bra resultat på både ADAS-cog och CIBIC+ medan galantamin fungerar bäst vid mild form av sjukdomen. Vid höjd dos ses också effekt på måttlig form av sjukdomen. Effekten är mätt i förbättringar av DAD, MMSEpoäng, CIBIC+ och på ADAS-cog och har gett bra resultat. De olika substansernas verkningsmekanism skiljer sig lite åt och detta kan påverka effekten. Biverkningsprofilen ser lite olika ut för de tre grupperna men mage-tarmbiverkningar är gemensamt för alla. Rivastigmin verkar ge mest och donepezil minst milda och måttliga biverkningar. Vid plåsterbehandling med rivastigmin minskar dock biverkningsrisken. Behandling med plåster ger troligtvis också bättre följsamhet eftersom det är enklare hantering med ett plåsterbyte än intag av två tabletter dagligen. Detta är en sjukdom där symtomdebut går ner i åldrarna och ökar hela tiden. Det finns inget läkemedel som botar sjukdomen utan bara mildrar symtomen, därför är det viktigt att forskning fortsätter så att botande behandling kan hittas.

Tack

Tack till min handledare David Andersson för goda råd och synpunkter. Tack också min familj som haft tålamod och stöttat mig under min utbildning.

Referenser

1. Chu LW. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *HongKongMedJ*. 2012; 18(3): 228-37.
2. Demenssjukdomar.SBU. Hämtat från http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Demens_sammanfattning.pdf [uppdaterat 2006-03-01, citerat 2014-05-20]
3. Saladin Kenneth S. Anatomy and physiology.Sjätte upplagan.New York:McGraw-Hill; 2012.
4. Travichachart N, Phanthumchinda K, Chankrachang S, Praditsuwan R, Nidhinandana S, Senanarong V et al. Efficacy study of galantamine in possible Alzheimers disease with or without cerebrovascular disease and vascular dementia in Thai patients: slow-titration regimen. *Int J Clin Pract* 2006; 60(5): 533-40.
5. Feldman Howard H, Lane Roger, on behalf of the Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1056-1063.
6. MMSE. Socialstyrelsens hemsida. Hämtat från <http://www.socialstyrelsen.se/evidensbaseradpraktik/sokimetodguidenforsocialt arbete/mmsemmt> [uppdaterat 2012-10-16, citerat 2014-02-11].
7. Exelon.FASS.se Läkemedelsindustriföreningen, LIF. Hämtat från: <https://www.fass.se> ,[uppdaterat 2013-04-08, citerat 2014-05-22].
8. Alzheimer's.Läkemedelsverkets hemsida. Hämtat från http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/alzheimers_bokm%C3%A4rken.pdf [uppdaterat 2013-08-19, citerat 2014-05-20].
9. Colovic Mirjana B, Krstic Danijela Z, Lasarevic-Pasti Tamara D, Bondzic Alexandra M, Vasic Vesna M. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr. Neuropharmacol* 2013; 11(3): 315-335.
10. Donepezil. FASS.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. Hämtat från: <http://www.fass.se>, [uppdaterat 2013-05-13, citerat 2014-05-08].
11. Rivastigmin. FASS.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. Hämtat från <http://www.fass.se>, [uppdaterat 2014-01-23, citerat 2014-05-08].
12. Galantamin. FASS.se. Läkemedelsindustriföreningen, LIF. Hämtat från: <http://www.fass.se>, [uppdaterat 2013-12-12, citerat 2014-08-08].
13. Hager K, Baseman AS, Nye J S, Brashear H R, Han J, Sano M, et al. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 21; 10: 391-401.
14. Wilcock Gordon K, Lilienfeld S. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *MNJ* 2000; 321: 1-7.

15. Cummings J, Froelich L, Black S E, Bakchine S, Bellelli Guiseppe, Molinuevo J L, et al. Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 48-Week Study for Efficacy and Safety of a Higher-Dose Rivastigmine Patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's Disease. *Dement geriatr cogn disord* 2012; 33: 341-53.
16. Gauthier S, Juby A, Rehel B, Schecter R. Exact: Rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behavior symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2007; 61(6): 886-895.
17. Farlow M, Veloso F, Moline M, Yardley J, Brand-Schieber E, Bibbiani F, et al. Safety and tolerability of donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Neur* 2011; 11: 57.
18. Wilkinsson D, Schindler R, Schwam E, Waldemar G, Jones R W, Gauthiwer S et al. Effectiveness of Donepezil in reducing clinical Worsening in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimers Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 244-251.
19. Farlow M R, Salloway S, Tariot N Pierre, Yardley J, Moline Margaret L, Wang Q et al. Effectiveness and Tolerability of High-dose (23 mg/d) Versus Standard-Dose (10 mg/d) Donepezil in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: A 24 -Week, Randomized, Double-Blind Study. *Clin Ther.* 2010; 32(7): 1234-1251.



Kemiska institutionen
901 87 Umeå, Sweden
Telefon : 090-786 50 00
Texttelefon 090-786 59 00
www.umu.se