



Terapianbefaling: Kolinesterasehemmere ved Alzheimers sykdom

En vurdering av Aricept og andre kolinesterasehemmeres kliniske effekt på bakgrunn av data fra studien AD2000.

I regi av Statens legemiddelverk laget et ekspertpanel i 2003 terapianbefalingen ”Farmakologisk behandling av kognitiv svikt ved Alzheimers sykdom med kolinesterasehemmere”. Panelet besto av professor Knut Engedal, Ullevål Universitetssykehus, Oslo, professor Leif Gjerstad, Rikshospitalet, Oslo, professor Harald Nygaard, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Bergen, professor Olav Sletvold, St. Olavs Hospital HF, Trondheim, avd. overlege Sigurd Sparr, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø, professor Dag Årsland, Rogaland psykiatriske sjukehus, Stavanger.

Terapianbefalingen konkluderte med at kolinesterasehemmere er indisert ved Alzheimers sykdom av mild til moderat sykdomsgrad, at terapieresponsen er begrenset og varierende, og at behandlingen krever nøye klinisk kontroll for evaluering av dosering, effekt og bivirkninger. Ved manglende terapeutisk effekt etter 6 til 12 måneders behandling anbefales det å stoppe behandlingen¹.

I juni 2004 ble resultatene av en større dobbelt blind og placebokontrollert undersøkelse av langtidsbehandling med donepezil (Aricept) hos pasienter med Alzheimers sykdom (AD2000) publisert og kommentert i Lancet². Undersøkelsen var ikke sponset av legemiddelprodusentene. Rapporten konkluderte med at behandling med donepezil etter bestemte kriterier ikke er kostnadseffektiv, fordelene av behandlingen er under en akseptabel grense og utvikling av en mer effektiv behandling av Alzheimers sykdom er påkrevet.

Resultatene fikk store oppslag i media og enkelte gav sterkt uttrykk for en negativ holdning til bruken av disse relativt kostbare legemidlene. På denne bakgrunn har Legemiddelverket i samarbeid med ekspertpanelet bak Terapianbefalingen fra 2003, gjennomgått de publiserte data fra AD2000 og vurdert om anbefalingene bør endres som følge av resultatene fra denne studien.



AD2000

AD2000 er en produsentuavhengig undersøkelse av langtidsbehandling med donepezil hos pasienter med Alzheimers sykdom.

Studien har klare svakheter på grunn av seleksjonskriterier, komplisert forsøksdesign og for få pasienter inkludert i forhold til det planlagte antall. På forhånd var det beregnet at 3000 pasienter burde inkluderes i studien for å kunne besvare spørsmålsstillingene som det var ønskelig å få avklart. De ble bare inkludert 566 pasienter totalt, og av disse gikk 482 videre i langtidsstudien. Antall pasienter ble dermed for lavt til å få svar på flere av spørsmålene en hadde ønsket å få besvart ved å gjennomføre studien.

Selv om studien har for lav styrke i forhold til de fleste endepunkter, så gjelder dette ikke for de spesifikke kognisjon- og ADL-skårene (Activity of daily living). De publiserte data anses å vise at donepezil har signifikante positive kognitive og funksjonelle effekter som kan vare i 2 år, men at effekten er begrenset i forhold til placebo. Undersøkelsen viser at den typiske pasient med Alzheimer sykdom responderer på behandling med donepezil og støtter tidligere funn med hensyn til MMS (Mini Mental Status Test) og sumskåre på ADL-skalaen. Videre avkrefter data fra undersøkelsen at den kliniske tilstanden målt med MMS etter 12 ukers behandling forutsier den videre kliniske respons på behandlingen. Den etterfølgende effekten var nemlig ikke større hos pasienter som viste god kognitiv respons (> 4 poeng forbedring i MMS-skåre) etter 12 ukers behandling med donepezil, sammenlignet med de som hadde moderat respons, ingen endring eller progresjon i forhold til utgangsverdien. Stabilisering av kognitive og praktiske funksjoner vurderes som uttrykk for effekt, men data fra denne studien tyder ikke på at behandling med donepezil forsinker innleggelse i sykehjem. Tid til innleggelse i sykehjem og helsekostnader i behandlingsgruppen er ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebogruppen. Disse resultater er sammenfallende med en økonomisk analyse i en nordisk placebokontrollert undersøkelse av donepezil³.

Forekomst av vanlige bivirkninger ble ikke kartlagt i denne studien, men det var en ikke-signifikant overvekt av alvorlige bivirkninger og død i behandlingsgruppen.



Konklusjoner:

På grunnlag av medisinskfaglige (ikke legemiddeløkonomiske) vurderinger var det enighet om at det, på det nåværende tidspunkt, ikke er grunnlag for å endre anbefalingene om bruken av kolinesterasehemmere og konklusjonene var stort sett sammenfallende med det som fremkom i Terapianbefalingen fra 2003:

- Ikke medikamentelle tiltak som sosial kontakt og aktivitet samt informasjon til og opplæring av pårørende må iverksettes enten pasienten får medikamentell behandling eller ikke.
- Behandling med en kolinesterasehemmer (donepezil, galantamin og rivastigmin) bør forsøkes hos Alzheimerpasienter med lette til moderate symptomer. Enkelte pasienter med alvorlige symptomer kan også ha nytte av slik behandling.
- Behandlingen med kolinesterasehemmer bør evalueres med tanke på bivirkninger og tolerabilitet etter én til tre måneder. Såfremt legemidlet tolereres bra bør behandlingen forsøkes i 6 måneder før effekten evalueres. Fortsatt behandling utover 6 måneder er avhengig av at positiv klinisk effekt kan registreres.
- Behandling kan fortsette i opp til to år hvis kontroller hver 6. til 12. måned viser fortsatt positiv klinisk effekt. Seponeringsforsøk bør iverksettes hvis det er tvil om effekt av behandlingen og dersom den kliniske tilstand er klart verre enn ved behandlingstart.
- Hvis seponering resulterer i brå reduksjon i kognisjon og generell funksjon, bør behandling med opptrapping av dosen startes igjen i løpet av fire uker.
- Kvalme og oppkast er svært vanlige bivirkninger som kan begrense behandling med kolinesterasehemmere.

Kontaktperson

Harald Lislevand, forsker, cand.pharm.

harald.lislevand@legemiddelverket.no

Avdeling for legemiddelbruk



¹ Statens legemiddelkontroll. Terapianbefaling. Farmakologisk behandling av kognitiv svikt ved Alzheimers sykdom med kolinesterasehemmere. *Nytt om legemidler* 2003; nr 6: 10–15.

² AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004, 363: 2105–2115

³ Engedal K, Soininen H et al.. Donepezil improved or stabilized cognition over one year in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. *Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2000;10 (Suppl 3): 5368.

Opplysninger om mulige interessekonflikter	
Knut Engedal	Foredrag for: Novartis, Pfizer, Lundbeck og Janssen-Cilag. Støtte til kongressreise fra: Janssen-Cilag.
Leif Gjerstad	Støtte til kongressreise fra: Pfizer, Janssen-Cilag, Novartis og Lundbeck. Konsulent/forelesningshonorar fra: Pfizer, Janssen-Cilag, Novartis og Lundbeck.
Harald Nygaard	Medlem av Advisory Board for: Pfizer (Aricept) og Lundbeck (Ebixa). Støtte til kongressdeltakelse fra: Lundbeck, Novartis, Pfizer. Foredrag for: Lundbeck, Pfizer, Novartis. Klinisk utprøving for: Pfizer, Lundbeck, Janssen-Cilag, Orion.
Olav Sletvold	Medlem av Advisory Board for: Pfizer (Alzheimers sykdom). Klinisk utprøving for: Pfizer, Janssen-Cilag, og Novartis.
Sigurd Sparr	Reisestøtte fra: Pfizer. Foredrag for: Novartis.
Dag Årslund	Konsulentoppdrag/eller støtte til forskning fra Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Janssen-Cilag og Lundbeck.