

Rationel FARMAKOTERAPI

Demens – udredning og behandling



Danske undersøgelser har vist, at 80-100.000 danskere i dag er ramt af demens, og at minimum 20.000 nye personer rammes hvert år. Mange demente personer vil i løbet af sygdommens progression have stort behov for pleje og omsorg og i den sidste fase af sygdommen for institutionsanbringelse. De samlede direkte sundhedsøkonomiske udgifter (inkl. plejehjem, hospitalsindlæggelser, lægebesøg m.v.) udgør over 9 milliarder kr. årligt (1999).

Hvad er demens?

Ved demens forstås en samling af symptomer på svækkelse af hjernens funktioner: Svækkelse af hukommelsen og andre intellektuelle funktioner (abstraktion, tænkning, planlægning og dømmekraft), ændringer af personligheden, adfærden og følelseslivet. Sprogforstyrrelser forekommer ofte.

Demens er ensbetydende med hjernesygdom og ikke – som tidligere antaget – udtryk for normal aldersforandring. Demens kan opstå i alle aldre, men antallet af demenstilfælde øges med stigende alder. Hos 85+ årige er forekomsten af demens ca. 20%.

Mere end 100 forskellige medicinske sygdomme kan medføre demenssymptomer. Det antages, at 10-15% af disse demenstilstande kan helbredes eller bedres, når den tilgrundliggende sygdom behandles, hvorimod 85-90% af patienterne har en kronisk, ofte progredierende sygdom. I Danmark er mindre end 10% af patienterne ble-

vet lægefagligt udredt for årsagen til demens.

Demensudredning

Diagnostiske kriterier

Definition og klassifikation af demenssygdomme foregår i Danmark efter WHO's ICD-10 (tabel 1). De hyppigste og vigtigste demenssygdomme er Alzheimers sygdom (AS) og vaskulær demens.

Hvem skal tilbydes demensudredning?

1. Personer med klager over hukommelsessvækkelse og andre kognitive symptomer, som medfører svækket erhvervsmæssig og/eller social kompetence samt forringet livskvalitet.
2. Personer hvis adfærd vækker de pårørendes, kollegers, lægens eller andet sundhedspersonales mistanke om, at der kan foreligge en demenstilstand, selvom personen ikke selv føler sig syg.

Omfanget og rækkefølgen af udredningen skal tilrettelægges individuelt på baggrund af særligt mistænkte sygdomme, patientens almentilstand, tilstedeværelse af andre væsentlige sygdomme samt varighed og sværhedsgrad af demenstilstanden. Differentialdiagnostisk bør opmærksomheden specielt være henledt på depression, delirium samt medicin- og alkoholforbrug. Demensudredningen stiller store krav til et tæt samarbejde mellem den primære og sekundære sundhedstjeneste. Således bør den praktiserende læge som hovedregel kunne varetage identifikation af demens eller demenslignende til-

JANUAR 2001

**Demens –
udredning og behandling 1
Paracetamol 4**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalsgaard
Steffen Thirstrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Tabel 1. ICD-10 diagnostiske kriterier for demens.

Følgende kriterier skal være opfyldte:

- I
1. Svækkelse af hukommelsen, især for nye data
 2. Svækkelse af andre kognitive funktioner (abstraktion, tænkning, planlægning, dømmekraft)
- Let: Interfererer med normale dagligdags aktiviteter
Moderat: Kan ikke klare sig uden hjælp fra andre
Svær: Kontinuerlig pleje og overvågning nødvendig
- II Bevaret bevidsthedsklarhed i et omfang tilstrækkeligt til at bedømme I
- III Svækkelse af emotionel kontrol, motivation eller social adfærd med ≥ 1 af de følgende symptomer:
1. Emotionel labilitet
 2. Irritabilitet
 3. Apati
 4. Forgrovet social adfærd
- IV Varighed ≥ 6 måneder

Diagnosen baseres på anamnesticke oplysninger fra nærtstående, evt. suppleret med neuropsykologisk bedømmelse.

stande samt påbegynde et basalt udredningsprogram. På baggrund heraf tages stilling til niveauet og omfanget af den videre udredning, herunder behovet for yderligere diagnostik/differentialdiagnostik hos speciallæge i neuromedicin og/eller psykiatri. Det bør tilstræbes, at kun patienter med mild til moderat grad af demens henvises til videre undersøgelse. For patienter med AS er dette specielt vigtigt, da indikation for medikamentel antidemensbehandling i dag kun omfatter patienter med mild til moderat sygdom.

For nærmere detaljer vedrørende udredning og diagnostik henvises til Dansk Neurologisk Selskabs referenceprogram og Dansk Selskab for Almen Medicins kliniske vejledning.

Farmakologisk behandling af demens

Farmakologisk behandling af demens omhandler behandling af kognitive symptomer og behandling af adfærdsmæssige og neuropsykiatriske symptomer.

Behandling af kognitive symptomer

Da acetylkolin anses at have betydning for hukommelsesfunktionerne, har udviklingen af lægemidler hidtil været fokuseret på at øge den kolinerge transmission i hjernen. I Danmark er der registreret tre antidemenspræparater til behandling af AS: Donepezil, rivastigmin og galantamin.

Donepezil

Donepezil er en non-kompetitiv reversibel inhibitor af acetylkolinesterase. Præparatet har en halveringstid på op til 104 timer. Metaboliseringen sker i leveren via CYP2D6 og 3A4 med dannelse af mindst én aktiv metabolit. Teoretisk kan der forekomme interaktioner med lægemidler, som påvirker aktiviteten af disse isozymer, men den kliniske betydning heraf er endnu uafklaret.

Rivastigmin

Rivastigmin er en »pseudo-irreversibel« inhibitor af acetylkolinesterase. Halveringstiden er ca. 1 time,

hvorimod rivastigmins hæmning af acetylkolinesterase varer ca. 9 timer. Rivastigmin hydrolyseres af vævenes kolinesterase til inaktive metabolitter.

Galantamin

Galantamin er en kompetitiv hæmmer af acetylkolinesterase. Desuden forøger stoffet acetylkolins virkning på nikotinreceptorer, sandsynligvis ved en binding til disse. Halveringstiden er 6-8 timer, og stoffet metaboliseres i leveren via CYP2D6 og 3A4 til flere delvist aktive metabolitter. Som anført for donepezil er der også her en teoretisk mulighed for interaktioner.

Terapeutisk effekt

Randomiserede undersøgelser ved mild til moderat AS har påvist en signifikant effekt af såvel donepezil, rivastigmin som galantamin over for placebo. Effekten af de tre præparater synes ligeværdig, men der er indtil videre ikke foretaget direkte sammenligninger mellem de enkelte præparater. Undersøgelserne har vist, at der er tale om en symptomatisk effekt, som kan bedre eller stabilisere kognitive funktioner, daglig funktionsevne og/eller neuropsykiatriske symptomer og adfærdsforstyrrelser i en periode på op til 1 år. For den enkelte patient kan der således være tale om en forbedring af visse kognitive- og funktionsmæssige symptomer, en stabilisering over kortere eller længere tid eller en mindsket progressionshastighed. For nogle patienter er der formentlig ingen virkning. Forskydningen af symptomernes progression svarer gennemsnitligt til ca. ½-1 års sygdomsforløb. Dette medfører antageligt (men altså ikke påvist), at tidspunktet for fx pleje-

hjemsanbringelse udskydes tilsvarende.

Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale som kvalme, opkastninger og diaré. Derudover er der påvist søvnløshed, muskelkramper, hovedpine, svimmelhed og træthed hos et fåtal patienter. Forekomsten af bivirkninger anses for ens for de 3 præparater, og de beskrives som lette og forbigående. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med fx mavesår, kronisk obstruktiv lungesygdom og hjertesygdom.

Indikation og dosering

Præparaterne er godkendte til behandling af mild til moderat demens af Alzheimers type. Dosering som angivet i Lægeforeningens Medicinfortegnelse.

Det er på nuværende tidspunkt uafklaret, hvor længe behandlingen bør fortsætte. Ved progression til svær demens anbefales det, at behandlingen seponeres.

Såvel donepezil, rivastigmin som galantamin må kun udleveres til sygehus eller efter ordination af speciallæge i psykiatri, neuromedicin eller geriatri. Der ydes ikke generelt offentligt tilskud til præparaterne, og den daglige udgift er: Donepezil (Aricept 5-10 mg dgl.) 30,90-37,70 kr., rivastigmin (Exelon 9 mg dgl.) 29,50 kr. og galantamin (Reminyl 16 mg dgl.) 31,90 kr. (priser per 25. december 2000).

Behandling af adfærdsmæssige og neuropsykiatriske symptomer

Adfærdsmæssige og neuropsykiatriske symptomer ved demens skyldes en kompleks interaktion mellem de biologiske forandringer, psykologiske faktorer og omgivelserne. Hyp-

pigt forekommende er depressive symptomer, hallucinationer, vrangforestillinger, angst, omkringvanding, råben, agitation og aggression. Ved omkringvanding, rastløshed og råben m.m. er psykofarmakologisk behandling sædvanligvis uden effekt.

Behandling af depressive symptomer

Behandlingen af depressive symptomer ved demens bør ske af eller i et samarbejde med en speciallæge i psykiatri.

Nedenstående retningslinier bør følges:

Selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI) er førstevalgspræparater, men fluoxetin og paroxetin bør formentlig undgås pga. deres hæmning af CYP2D6. Behandlingen skal påbegyndes med lav dosis ($1/3$ - $1/2$ rekommanderet), som herefter gradvist og langsomt titreres til rekommanderet dosis afhængig af bivirkninger. Man må ofte vente 6-12 uger, før terapeutisk effekt opnås. Ved manglende effekt bør patienten henvises til psykiatrisk speciallæge/hospitalsafdeling.

Erfaring med andre nyere antidepressiva er stærkt begrænset, og anvendelse kan ikke tilrådes. Tryptiske antidepressiva må generelt anses for kontraindicerede pga. disse præparaters antikolinerge bivirkninger, som kan forårsage udvikling af delirium hos den demente patient. Ligeledes kan kombinationsbehandling med andre antidepressiva, fx litium, ikke anbefales.

Electro Convulsive Therapy (ECT) bør altid overvejes hos patienter, hvor SSRI præparaterne ikke har vist effekt.

Behandling af psykotiske symptomer

Ved psykotiske symptomer i form af hallucinationer og vrangforestillinger skal patienten straks under-

søges af en læge, da de psykotiske symptomer kan være led i et delirium udløst af medicinbivirkninger eller somatisk sygdom. Såfremt sidstnævnte ikke er tilfældet, bør psykofarmakologisk behandling overvejes. Dette gælder særligt, når patienten er forpint, eller de psykotiske symptomer giver anledning til aggressiv adfærd. Der foreligger kun få kontrollerede kliniske undersøgelser af antipsykotika til behandling af demente. Risperidon og haloperidol har begge vist signifikant bedre effekt end placebo til behandling af psykotiske symptomer i form af vrangforestillinger og hallucinationer samt aggression. For risperidon anbefales, at doseringen påbegyndes med 0,5 mg og derefter øges gradvist til maksimalt 1 mg 2x dgl. Ved behandling med haloperidol er dosis 1-2 (- 3) mg daglig. Ved neurologiske bivirkninger bør dosis reduceres.

Højdosis antipsykotika er kontraindicerede pga. deres antikolinerge virkninger. Endvidere findes på nuværende tidspunkt kun få videnskabelige data vedrørende nyere antipsykotika, fx olanzapin, til denne patientgruppe.

Konklusion

Da behandlingseffekten af de markedsførte antidemenspræparater i dag anses for at være betydeligt bedre end for blot få år siden, bør langt flere patienter med demenssymptomer have mulighed for at blive udredt og dermed eventuelt få tilbudt en behandling, end det er tilfældet.

Per Kragh-Sørensen
Annette Lolk
Psykiatrisk afdeling P
Odense Universitetshospital

LITTERATUR
Referenceliste fås ved henvendelse til Institut eller via hjemmesiden www.irf.dk

Paracetamol

Paracetamol er i Danmark det næst mest solgte lægemiddel opgjort i forbrug. Paracetamol har både anti-pyretiske og analgetiske egenskaber, men savner sikre antiinflammatoriske egenskaber.

Analgetisk effekt

Paracetamols analgetiske effekt er omfattende dokumenteret i forbindelse med akutte smertetilstande, hvorimod dokumentationen er sparsom, når det drejer sig om kroniske maligne- og non-maligne smertetilstande. Paracetamol har som monoterapi en relativt svag analgetisk effekt med NNT-værdier (Numbers Needed to Treat = Det antal patienter, som skal behandles, for at én patient får 50% smertelindring) mellem 4 og 5. Ved kombination med kodein (30-60 mg) øges den smertelindrende effekt signifikant til NNT-værdier mellem 3 og 4. Den analgetiske effekt af NSAID-præparaterne er i gennemsnit noget bedre end for paracetamol – afspejlet i NNT-værdier mellem 2 og 3. En række postoperative undersøgelser viser, at kombinationsbehandling med paracetamol har en opioidbesparende effekt i størrelsesorden 15-40%, uden dette sikkert har medført en reduktion i de opioidrelaterede bivirkninger. Endvidere antyder en del studier en additiv analgetisk effekt af kombinationen paracetamol-NSAID ved behandling af postoperative smerter.

Virkningsmekanisme

Der foreligger efterhånden et imponerende stort antal dyreeksperimentelle undersøgelser, som taler for, at paracetamol udøver en central antinociceptiv effekt. De få humane undersøgelser, der belyser paracetamols virkningsmekanis-

me, viser også en central virkningsmekanisme. Den nøjagtige virkningsmekanisme er dog fortsat ukendt.

Farmakokinetik

Paracetamol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt i den proksimale tyndtarm. Plasmahalveringstiden er 2-4 timer, og virkningsvarigheden af 1 g er 4-6 timer. Paracetamol metaboliseres i leveren, og de konjungerede metabolitter udskilles renalt.

Ved rektal tilførsel er biotilgængeligheden mindre og meget variabel (ca. 60%). Hos børn opnås maksimal plasmakoncentration (t_{max}) efter 90-120 minutter efter engangsdosering på 20-40 mg/kg. I forbindelse med postoperativ smertebehandling hos børn bør den rektale administration ske præ- eller intraoperativt pga. den lange t_{max} , og den første dosis bør være 40 mg/kg. Døgndosis bør ikke overstige 90 mg/kg (fx 15 mg/kg×6).

En række undersøgelser vedrørende rektal administration af paracetamol til voksne viser t_{max} på 1-4 timer og plasmakoncentrationer under den minimale analgetiske koncentration, hvorfor rutinemæssig rektal tilførsel af paracetamol ikke kan anbefales hos voksne.

Bivirkninger og toksicitet

I terapeutiske doser giver paracetamol sjældent anledning til bivirkninger – svedtendens og hududslæt er dog beskrevet. Ved langvarig kombinationsbehandling med et NSAID-præparat er der teoretisk risiko for nyreskader, hvorfor nyrefunktionsparametre regelmæssigt bør følges. Langtidsbehandling med brusetabletter udgør en risiko specielt hos hjertepatienter pga. det høje natriumindhold. I

forbindelse med akut og kronisk overdosering dannes en toksisk metabolit, som kan give anledning til fulminant leverskade. Den rekommanderede døgndosis på 4 g hos voksne bør derfor ikke overskrides. Der er ikke generelt behov for dosisreduktion hos ældre, men dosis skal reduceres hos patienter med sværere grader af leverinsufficiens.

Konklusion

Paracetamol er et vigtigt basalt analgetikum med antipyretiske egenskaber, som kan anvendes som monoterapi eller i kombinationsbehandling med andre analgetika. Bruse- og depottabletter samt afdelte pulvere med smag bør ikke anvendes rutinemæssigt pga. den høje pris.

Et prodrug af paracetamol til intravenøs administration, propacetamol (Pro-Dafalgan), er netop markedsført i Danmark, og yderligere information om præparatet kan findes på Institutets hjemmeside (www.irf.dk).

Michael Kamp-Jensen
Mads Werner
Smerteklinikken og Akut Smerteenhed
H:S Hvidovre Hospital

LITTERATUR
Referenceliste fås ved henvendelse til instituttet eller via hjemmesiden www.irf.dk.

Præparatnyt på www.irf.dk

Pro-Dafalgan, propacetamol
Panodil Zapp, paracetamol
Keppra, levetiracetam
Herceptin, trastuzumab

Nye navne på Institut for Rationel Farmakoterapi

Kursussekretær Mai-Britt Tøttrup
tlf. 44 88 91 28, mat@dkma.dk
Læge Anne-Marie Grauholm
tlf. 44 88 91 27, amg@dkma.dk