


Demensbehandling Fra klinisk undersøgelse til patient

Peter Johannsen
Afdelingslæge, PhD
Næstformand Alzheimerforeningen
H:S Hukommelsesklinikken
Neurologisk Klinik, Rigshospitalet



Demensbehandling

- Information
- Socialmedicinsk intervention
 - pension, kørekort, aflastning, bolig
- Medicin
 - Hæmme progression (vaskulær demens)
 - **Primære Alzheimer symptomer**
 - Adfærdsforstyrrelser (BPSD)
- Kirurgi



Alzheimermedicin i Danmark


Cholinesterasehæmmere:

- Aricept® 1997
- Exelon® 1998
- Reminyl® 2000

NMDA-receptor antagonist:

- Ebixa® 2002


Tilskud +effekt	Sygdoms grad
Aricept, Exelon, Reminyl	Mild
Ebixa	Moderat
	Svær



Alzheimermedicin i Danmark

- 2003: 6.954 i behandling*
- 2006: ca. 10.000 i behandling
- 20.000 – 30.000?? potentielle brugere
- 46% behandles < 6 måneder*
 - Lægemiddelstyrelsen opgørelse 2003


* <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik/forbrugsanalyser/demens.asp#mangde>



Alzheimer patienter i behandling - DK 2004

Bornholm	7,3%
Storstrøms Amt	14,0%
Nordjyllands Amt	14,9%
Ribe Amt	17,5%
Viborg Amt	17,7%
Århus Amt	20,0%
Ringkøbing Amt	21,8%
Vestsjællands Amt	22,7%
Frederiksborg Amt	23,1%
Københavns Amt	25,2%
Roskilde Amt	25,6%
Frederiksberg Kommune	27,0%
Københavns Kommune	28,9%
Sønderjyllands Amt	32,3%
Fyns Amt	33,2%
Vejle Amt	34,1%
Hele landet	23,7%


Beregnet på DDD med 5% AD for >65år



Sund skepsis eller behandler nihilisme?

Undersøgelser viser signifikante resultater, men:

- Er det relevant for patienten? **Ja**
- Kan effekt vurderes sikkert i enkelt patienter? **?**
- Hvor længe virker det? **År**
- Er der forskel på effekten af præparaterne? **Nej / ?**



Hvad er relevant behandlingseffekt ved Alzheimer's sygdom?



NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE

Appraisal Consultation Document Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. 23/01 2006

- evidence suggests that **donepezil is beneficial** in treating Alzheimer's
- evidence suggests that **galantamine is beneficial** in Alzheimer's
- evidence suggests that **rivastigmine is beneficial** in Alzheimer's
- **memantine** could not reasonably be considered a cost-effective.....

<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=288826>



Note that this document does not constitute the Institute's formal guidance on this technology. The recommendations made in Section 1 are preliminary and may change after consultation.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE

Appraisal Consultation Document Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. 23/01 2006

- The Committee also concluded that including the proportion of the cost of nursing/residential care that is met by people with Alzheimer's disease (estimated as 30% by the Assessment Group) would not be justified when considering that these costs are not part of the NHS/PSS budget and thus do not fit in the recommended perspective.

<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=288826>



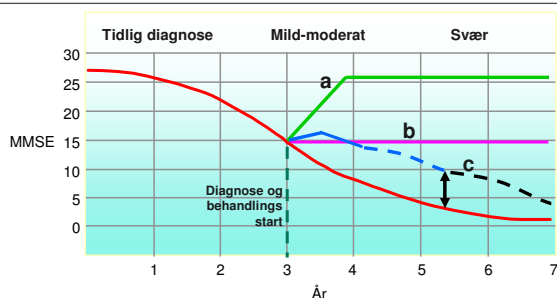
Management of dementia - an evidence-based review American Academy of Neurology - Quality Standards Subcommittee

- "There is no standard approach to determining the effect size of antedementia agents."
- Effects can estimated by
 - group means
 - percentages of responders
 - comparing the cumulative group responses



Doody RS, *et al.* Neurology 2001; 56:1154-1166.

Teoretisk behandlingsrespons



Effektområder for antidemensmedicin

- Global funktion ("hele patienten")
- Kognition (hukommelse, opmærksomhed osv)
- ADL (aktiviteter i dagliglivet: økonomi; telefon; spise selv; komme i tøjet)
- BPSD (Besværlige Psykiatriske Symptomer ved Demens)
- Omkostninger / udgifter
- Livskvalitet
- Pårørende belastning

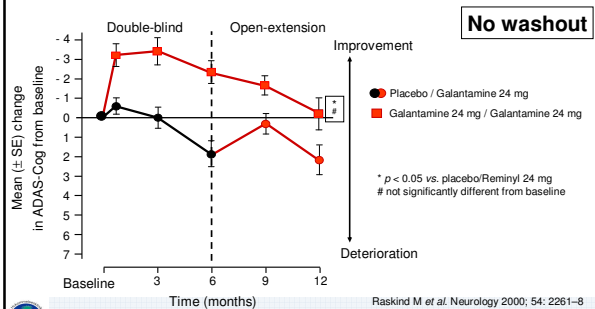


Effektområder for antidemensmedicin

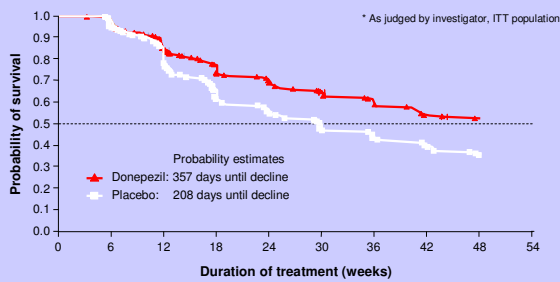
- | | 6 mdr. behandling: |
|-------------------------|---------------------------|
| • Global funktion | Bedres |
| • Kognition | Stabil/Bedres |
| • ADL | Fastholdes |
| • BPSD | Bedres/udskydes |
| • Omkostninger/udgifter | Uændret/mindskes |
| • Livskvalitet | ?? |
| • Pårørende belastning | Mindskes? |



Galantamine ADAS-cog results: GAL-USA-1/3



US Survival Study – Kaplan-Meier Survival Estimates Time to Clinically Evident Functional Decline*



Hvordan fortolkes forværring trods behandling?

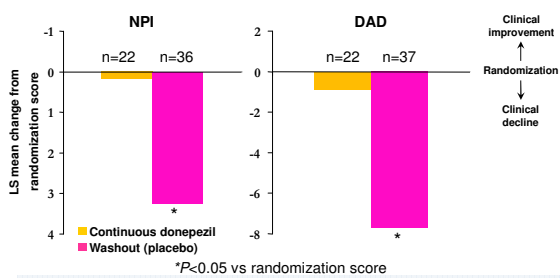
Bør behandlingen stoppes som udtryk for manglende effekt ?

eller

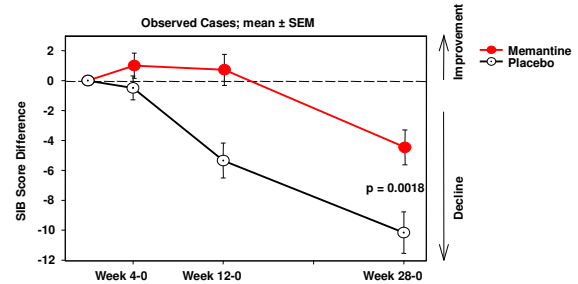
Bør behandlingen fortsætte fordi forværringen i sygdommen er bremset ?



AWARE Study: Patienter med konstant faldende MMSE



Memantine 9605 (Reisberg): Severe Impairment Battery (SIB)



Management of dementia - an evidence-based review American Academy of Neurology - Quality Standards Subcommittee

- "Cholinesterase inhibitors benefit patients with AD"
 - Standard recommendation
- Conclusions (AD + AChEI):
 - Significant effects - consistently better than placebo
 - The disease continues to progress
 - Global changes indicate that small differences may be clinically significant
 - Main differences between agents are side-effect profiles and administration



Doody RS, et al. Neurology 2001; 56:1154-1166.

Hvad er klinisk relevant effekt?

- ≤ 6 måneder
 - ADAS-cog forbedring på ≥ 4 point er klinisk relevant
 - > 12 måneder
 - Stabil kognitiv funktion er klinisk relevant
- Winblad B et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11(Suppl1):3-10.
- ".....functional abilities, behaviour, caregiver burden, quality of life, and resource utilisation all need to be comprehensively assessed to fully evaluate effects in patients with AD."
 - "Postponing or slowing decline in any of these areas may represent an important clinical benefit."



Winblad B et al. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16: 653-666.

NNT = Numbers Needed to Treat

Sygdom	Præparat	Effekt	NNT
AMI blodprop i hjerte	Propranolol	Nyt AMI	400
Hypertension forhøjet blodtryk	Antihypertensiv behandling	Død, stoke, AMI	128
Atrie flimmer hjerteflimmer	Wafarin	Stroke	29
AMI blodprop i hjerte	Streptokinase + ASA	Død 5 uger Død 2 år	24 19
Schizofreni	Chlorpromazin	Global forbedring	7
Epilepsi	Gabapentin	50% anfalds reduktion	9 (6-20)
Epilepsi	Lamotrigen	50% anfalds reduktion	8 (5-20)
Alzheimer	AChEI	Klinisk (ADAScog) forbedring	5 - 10



Fra skala til individuel vurdering

- Kliniske studier er designet til godkendelse af præparater, ikke til vejledning af klinisk praksis
- MMSE og ADAScog kan ikke bruges til at forudsige effekt hos enkelt patienter
 - Becker RE. Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2006; 21:81-4.
 - Johannsen P. CNS Drugs 2006; 20:311-25.



Fra skala til individuel vurdering

- Hvilken skala?
 - MMSE 10-20:
 - Svarer til ADAS-cog: 8 - 60 (en skala fra 0 til 70 point)
 - ADAS-cog 20-40
 - Svarer til MMSE: 5 - 26
- Hvor mange point?
 - Skalaer er ikke lineære eller ækvivalente
 - 2 MMSE point har ikke samme betydning tidligt og sent i forløbet
- Hvad er et point værd?
 - Klinisk og økonomisk
 - Termer: "minimal", "modest", "moderat"
 - Term vælges ud fra subjektivt / "politisk" synspunkt



Behandlinger uden klinisk monitorering

- Uden individuel monitorerings mulighed
 - Acetylsalicylsyre til forebyggelse
 - Antidepressiva til forebyggelse af depressionsrecidiv
 - Rilutec til ALS
 - Betaferon til Dissemineret Sclerose
- Med surrogat markør
 - Antihypertensiva
 - Bisfosfonater



Cost effectiveness studies of anti-dementia drugs

- 4 antidementia RTC with economic outcome
 - Donepezil: MSAD, Nordic, AD2000
 - Memantine: US-Reisberg
- RCT - Power calculation:
 - >1500 (3000?) patients to show cost effectiveness
 - Trials > 2-5 years
- Cost effectiveness are to be estimated on assumption based models



Peter Johannsen

Anders Wimo, Karolinska Institute, Stockholm

Prospective RCT economic anti-dementia drugs

Præparat	Studie	tid	US\$	
• Donepezil: MSAD		6 m	302	ns
• Donepezil: Nordic		6 m	1192	ns
• Donepezil: AD2000		12 m	-856	ns
• Memantine: US		6 m	724	p<0.05



Peter Johannsen

Fremtidens behandling til Alzheimers sygdom

- Cholinerg modulation
 - receptor-agonister/potensering
- Neuroprotektion
 - NMDA antagonist
- Antiinflammatorika
- APP og $A\beta_{42}$ modulering
 - Enzymhæmning: Sekretaser og Caspase-3
 - Vaccination: passiv og aktiv
 - Metal kælatorer: Zn^{++} og Cu^{++}
 - Best-sheet-breaker: (iA β S)
 - Statiner
 - Glycosamino-glycan inhibition/modifikation
- TAU modulering: GSK-3 inhibitorer
 - TAU dephosphorylatorer
- GABA_A; GABA_B modulering
- Stamcelle behandling
- Genterapi-NGF
- Endoplasmisk reticulum chaperoner



Peter Johannsen



Alle demente kan behandles,
Selvom kun få helbredes

peterj@dadlnet.dk

Fysicostigmin blev fund i calabas planten.