



Symptomatisk behandling ved Alzheimers sykdom

Et sammendrag av avhandlingen «A community-based factorial trial on Alzheimer's disease. Effects of expectancy, recruitment methods, comorbidity and drug use. The Dementia Study in Northern Norway» ble forsvart for PhD-graden i medisin 21. oktober 2011.

Bakgrunn

Alzheimers sykdom (AD) er en progredierende neurodegenerativ sykdom med tap av nerveceller og forbindelsen mellom disse i visse deler av hjernen. Symptomene domineres av hukommelsestap, svekket orienteringsevne, språkforstyrrelse med svekket begrepsforståelse, svekket evne til problemløsning (kognitive funksjoner), psykologiske symptomer og atferdsendringer. Tilstanden vil gradvis påvirke dagliglivets funksjoner (1).

Forekomsten av demens øker med alderen. I aldersgruppen 65 år og eldre lider ni prosent av demens og AD utgjør 65-70 prosent av disse (2). Når de første symptomene på AD melder seg, har henfall av hjernevev allerede pågått i flere år (1;3). Fra diagnosetidspunktet av svekkes kognitiv funksjon gradvis. AD er den fjerde viktigste dødsårsaken i USA (4).

Omfattende forskning på verdensbasis har økt kunnskapene om AD. Sykdommen forårsakes mest sannsynlig av flere sammenfallende faktorer der både arv og miljø har betydning. Sykdommen henger sammen med livsstilssykdommer, inaktivitet og lav utdanning (5;6), men hvordan de forskjellige faktorer påvirker hverandre vet vi fortsatt lite om. Av den grunn finnes det heller ingen kausal behandling for AD (7). Årsaks-sammenhenger, forebyggende tiltak, tidlig diagnose og mer effektiv sykdoms-

modifiserende behandling har høy prioritet i dagens demensforskning. Det er de siste 10-15 årene gjennomført flere studier med bruk av symptomatisk behandling ved AD, i første rekke fysisk/kognitiv stimulering og/eller medikamenter som kan bedre impulsoverføringen i visse deler av hjernen. De fleste av disse studiene har vært små og av kort varighet og har til dels vist motstridene resultater. I noen studier er det imidlertid funnet moderat effekt av fysisk aktivitet og kognitiv stimulering enten alene eller i kombinasjon med medikamenter (1;7;8).

Vi ønsket å gjennomføre en studie med symptomatisk behandling av noe lengre varighet enn gjennomsnittet av tidligere studier og med mer intens og individuelt tilrettelagt stimulering hos pasienter med nylig diagnostisert og tidligere ubehandlet AD.

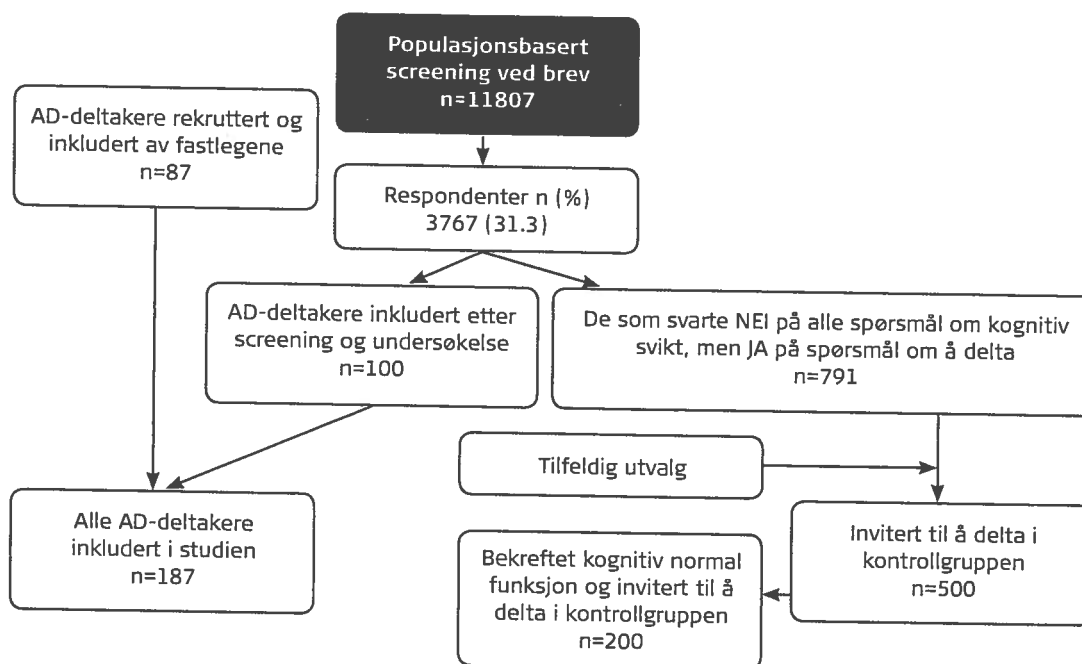
Målsetting

1. Undersøke om strukturert aktivisering og stimulering av pasienter med nyoppdaget AD gir bedre kognitiv funksjon, sammenliknet med AD-pasienter som får rutinemessig behandling og omsorg.
2. Undersøke om bruk av Aricept (den mest brukte medisin mot demens) i tillegg til strukturert aktivisering og stimulering, gir ytterligere bedring av kognitiv funksjon.

Metode

Ni kommuner i Nordland og Troms med til sammen 70 000 innbyggere deltok i studien, fem kommuner der pasientene fikk systematiske og individuelt tilrettede stimuleringstiltak og fire kontrollkommuner der pasientene fikk vanlig pleie og omsorg. Personer 65 år og eldre med nylig diagnostisert AD ble inkludert i studien. Til sammen 200 AD-pasienter var planlagt inkludert over to år. Utredning, diagnostikk og behandling ble gjennomført i primærhelsetjenesten av kommunenes helsepersonell og/eller studieadministrasjonen. Alle AD-pasientene i begge kommunegruppene ble i tillegg tilfeldig og dobbelt blindt valgt ut (randomisert) til å motta aktiv medisin (Aricept) eller placebo. Det viktigste effektmålet i denne studien var endringer i Mini Mental Status Examination (MMS) (9), en test på kognitiv funksjon som har en skala fra 0 til 30 der 30 er best funksjon. Alle AD-pasientene inkludert i studien ble fulgt med MMS og to andre kognitive tester (Klokketest og ADAS-Cog) (10;11) hver fjerde måned i ett år. To år etter avsluttet behandling ble det gjennomført en re-testing av inkluderte AD-pasienter. To testteknikere som hadde fått opplæring ved Geriatrik avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge, gjennomførte alle testene i oppfølgingsperioden og alle re-testene.

Flowchart inklusjon:



Det ble før studiestart gjennomført omfattende undervisning om demenssykdommene blant leger og annet helsepersonell i de deltagende kommunene.

Systematisk stimulering av AD-pasienter i de fem intervensjonskommuner ble gjennomført av helsepersonell og/eller pårørende. Stimulerings tiltakene besto av fysisk aktivitet (trening i helsestudio, gå tur, ballspill eller andre definerte utendørs aktiviteter), sensorisk stimulering (musikk, video, rullestol utendørs, sansehage) eller sosial og kognitiv stimulering (konversasjons- og reminisensgrupper, sjakk, puslespill og annet) eller en kombinasjon av disse. Tiltakene ble valgt og tilpasset individuelt innenfor gitte rammer med sesjoner av minimum ½ time fem dager i uken i ett år. Det ble ført ukelogg for hver pasient. Hver logg ble evaluert av studiestaben. I gjennomsnitt deltok hver pasient i $174,0 \pm 72,0$ godkjente stimulerings-sesjoner. Aricept og placebo ble levert av Pfizer uten noen betingelser og distribuert dobbelt blindt fra sykehusapoteket, Nordlandssykehuset, til inkluderte pasienter etter resept fra fastlegene.

Inklusjon

Grunnet forsinket inklusjon av AD-pasienter fra fastlegene ble rekrutteringsmetoden etter ett år utvidet til å omfatte en populasjonsbasert screening av kognitiv funksjon i aldersgruppen 65 år og

eldre, til sammen 11 807 personer, i de ni kommunene. Denne gruppen mottok et informasjonsskriv vedlagt et spørreskjema i posten. Skjema besto av fire spørsmål om hukommelse, språk og begrepsforståelse og håndtering av dagliglivets gjøremål. I tillegg ble de spurt om de ønsket å delta i studien og om de tidligere var utredet for demens. Alle som svarte ja på å delta i studien, ja på alle spørsmål om kognitiv svikt og nei på spørsmål om tidligere utredning, ble invitert til videre undersøkelse. Etter gjennomgang av svarene ble 438 personer invitert til etterundersøkelse. Av disse ble 100 pasienter med sannsynlig AD inkludert i studien. 87 pasienter ble inkludert via fastlegene. På denne måten ble til sammen 187 pasienter med nyopdaget AD inkludert, hvorav 104 i intervensjonskommunene og 83 i kontrollkommunene (12). 791 av de som besvarte spørreskjema rapporterte normal hukommelse, men ønsket likevel å delta i studien. Blant et tilfeldig utvalg fra denne gruppen ble 200 personer funnet kognitivt friske og inkludert i studien som kontrollgruppe.

Biobank

Siste halvåret av oppfølgingsperioden ble det gjennomført innsamling av blod til biobank fra inkluderte AD-pasienter og fra kontrollgruppen med kognitivt friske personer. Biobanken består av

fraksjonerte prøver (EDTA fullblod, EDTA-plasma, Citrat plasma, serum, fullblod til RNA, flere 2 ml rør i hver fraksjon) fra 150 av de inkluderte AD-pasientene og fra de 200 personene i kontrollgruppen. Til sammen inneholder biobanken over 5000 fraksjonerte blodprøver. Biobanken lagres ved UiT og inngår i en nasjonal biobank for demensforskning i samarbeid mellom flere institutter under ledelse av Hukommelsesklinikken, Ullevål universitetssykehus, UiO.

Databasen

Databasen inneholder, foruten testresultater fra oppfølgingsperioden, også demografiske data, registrering av tilleggssykdommer (komorbide tilstander) og medikamenter i bruk for alle som ble inkluderte i studien

Med bakgrunn i denne databasen er det til nå gjennomført tre vitenskapelige arbeider:

1. En sammenlikning av demografiske data mellom AD-pasienter rekruttert hos fastlegene og AD-pasienter rekruttert ved screening.
2. En sammenlikning av tilleggssykdommer og medikamentbruk mellom AD-pasienter og en kognitivt frisk kontrollgruppe.
3. Undersøkelse av effekt av stimulerings-tiltak hos pasienter med AD og eventuell tilleggseffekt ved bruk av Aricept.

Etikk

Personer med demens har per definisjon svekket eller manglende samtykkekompetanse. Å innhente informert samtykke fra denne gruppen medfører spesielle etiske utfordringer som, da studien ble initiert, ikke var spesifikt lovregulert i Norge. I samsvar med nasjonale føringer (Nylennautvalget: NOU 2005:1 God forskning – bedre helse) ble det innhentet informert samtykke både fra inkludert pasient og fra nærmeste pårørende/omsorgsperson. Studien ble godkjent av REK NORD, Datatilsynet/personvernombudet for forskning (NSD), Helsedirektoratet (fritak for taushetsplikt og opprettelse av biobank), Legemiddelverket med registrering i EudraCT database (no 2004-002613-37) og Skattedirektoratet (Folkeregisteret). Legemiddelverket gjennomførte høsten 2008 en GCP kontroll av studien. Etter at de påviste avvik var korrigeret, ble studien godkjent som en RCT i samsvar med Good Clinical Practice. Studien er registrert i ClinicalTrials.gov (Identifiser: NCT00443014).

Statistikk

De statistiske analysene er gjennomført med SPSS versjon 15 og 18. Forskjeller mellom grupper ble analysert med chi-kvadrat og independent sample t-test. Analyse for andre faktorer som kunne påvise resultatet (co-variance) ble gjennomført med ANCOVA og logistisk regresjon. Lineær mixed model ble brukt til å analysere endringer av kognitiv funksjon mellom grupper av AD-deltakere på fire tidspunkter over ett år. Det ble gjennomført analyser mellom gruppen som fikk stimulering og den som fikk vanlig pleie og omsorg, og mellom gruppen som fikk Aricept og den som fikk placebo. I tillegg ble det utført tilsvarende analyser mellom gruppen som fikk stimuleringstiltak + Aricept og den som fikk vanlig pleie og omsorg + placebo, og mellom gruppen som fikk stimulering + placebo og gruppen som fikk Aricept + pleie og omsorg.

Resultater

Blant AD-pasienter rekruttert ved screening var det flere menn (54 versus 23

prosent), deltakerne var yngre (gjennomsnittlig alder \pm standardavvik var $79,5 \pm 7,5$ versus $82,3 \pm 6,1$) og de hadde bedre kognitiv funksjon (gjennomsnittlig MMS \pm standardavvik var $24,4 \pm 2,9$ versus $21,3 \pm 4,2$) sammenliknet med AD-pasienter rekruttert hos fastlegene. Flere blant dem som ble rekruttert ved screening levde i parforhold (53 versus 32 prosent) og flere bodde i egen bolig (87 versus 62 prosent) (12).

Gjennomsnittlig antall tilleggssykdommer (co-morbiditetsindex) var høyere blant AD-pasientene sammenliknet med kontrollgruppen av kognitivt friske (2.1 ± 1.5 versus 1.3 ± 1.2 , $p < 0.001$). Vi fant imidlertid ingen signifikant forskjell i forekomsten av enkeltstående sykdommer (hjerte-/karsykdommer, hjemleslag, kroniske smerter, diabetes type 2 eller KOLS) mellom AD-pasienter sammenliknet med kontrollgruppen. Til tross for dette brukte AD-pasientene nesten dobbelt så mange medikamenter som kontrollgruppen (gjennomsnittlig $5,1 \pm 3,6$ medikamenter mot $2,9 \pm 2,4$ i kontrollgruppen (95 prosent CI for differansen mellom gruppene 0,78 til 2,21, $p < 0,001$ justert for alder og kjønn)). Justering for komorbiditetsindex endret ikke dette resultatet. AD-pasienter på sykehjem brukte hele $6,9 \pm 3,9$ medikamenter i gjennomsnitt uten at det kunne forklares med økt sykkelighet. 37 prosent av AD-pasientene brukte ett eller flere medikamenter som er betegnet som uheldige (inappropriate drugs) etter STOPP-kriteriene (13) i forhold til alder og sykdomstilstand sammenliknet med 11 prosent i kontrollgruppen (95 prosent CI for differansen mellom gruppene 0.097 til 0.29, $p < 0.001$ alders- og kjønnsjustert) (14).

Pasienter med AD som fikk systematiske stimuleringstiltak bevarte kognitiv funksjon i ett år. Det samme gjorde AD-pasientene som fikk vanlig pleie og omsorg. Aricept hadde ingen tilleggseffekt, men flere bivirkninger sammenliknet med placebo.

Det ble gjennomført en serie sammenliknende analyser av AD-pasienter inndelt etter sykdommens alvorlighetsgrad, rekrutteringsmetode og stimuleringstiltak/kontroll og/eller Aricept/placebo. Alle analysene viste samme resultat. Både de som fikk stimulering eller vanlig pleie og omsorg og de som



STOR DAG: Artikkelforfatter Fred Andersen var den første som disputerte ved Forskningsinstituttet for urfolksstudier på Årran. På bildet er han (i lys dress midt på bildet) sammen med Årran-direktør Lars Magne Andreassen (t.h.) og de tre opponentene Eiliv Lund Universitetet i Tromsø (t.v.) Agneta Nordberg fra Karolinska Institutet i Stockholm, Knut Engedal fra Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse / Oslo Universitetssykehus, Ullevål og leder for disputasen, Ivar Aaraas, Nasjonalt senter for distriktsmedisin NSDM, Universitetet i Tromsø.

Foto: Lis-Mari Hjortfors/ Årran.

fikk Aricept eller placebo, bevarte kognitiv funksjon i ett år. Ved retesting etter en to-års periode uten noen form for behandling, var kognitiv funksjon falt med 5 til 6 MMS poeng.

Diskusjon

Det første arbeidet viser at sammensetningen av et utvalg som skal delta i en studie av AD er avhengig av rekrutteringsmetoden. De medikamentstudiene ved AD som ble gjennomført på 1990-tallet rekrutterte i all hovedsak pasienter fra hukommelsesklinikker, sykehus eller sykehjem. Det ble brukt så strenge inklusjonskriterier at opptil 70 prosent av pasienter med AD ikke kunne delta i studiene. Resultatet fra studiene ble likevel anvendt på vide indikasjoner. Dette var en metodologisk svakhet ved de tidlige medikamentstudiene ved AD som har satt spørsmålsteget ved deres validitet. Vår studie viser at valg av rekrutteringsmetode er av betydning for sammensetningen av det utvalg som skal studeres, men studien sier ingen ting om hvilket av utvalgene som er mest representativt for befolkningen. Studien har imidlertid relativt vide inklusjonskriterier og få eksklusjonskriterier, og vil på det grunnlag også ha økt intern validitet.

Det andre arbeidet sammenlikner antallet tilleggssykdommer og medikamentell behandling av disse mellom AD-pasienter og en kognitivt frisk kontrollgruppe over 65 år. Resultatet viser markert økt medikamentbruk hos pasienter med AD uten at det ble funnet noen forskjell i antallet tilleggssykdommer. 37 prosent av AD-pasientene ble behandlet med ett eller flere medikamenter som må betegnes som kontraindiserte ved AD og/eller kontraindiserte i høy alder sammenliknet med 11 prosent i kontrollgruppen. Flere av disse medikamentene kan redusere kognitiv funksjon og øke risikoen for fall-skader (midler mot urinlekkasje og beroligende medikamenter er eksempler på dette). AD-pasienter på sykehjem brukte mest medisin uten at det hadde sammenheng med økt sykkelighet. Studien bekrefter resultatene fra andre studier som viser at det er et potensial for bedring av både fysisk og kognitiv funksjon ved seponering/justering av medikamentell behandling av tilleggssykdommer hos pasienter med AD (14).

Det tredje arbeidet omfatter hovedresultatet fra Demensstudien i Nord-Norge.

Det naturlige forløpet av ubehandlet AD viser en gradvis reduksjon av kognitiv funksjon år for år (15). Tidligere studier har vist at symptomatisk behandling kan forskyve sykdomsprogresjonen med cirka ett år (16;17). Vi hadde forventet et tilsvarende resultat, men til vår overraskelse bevarte også de som fikk vanlig pleie og omsorg og placebo kognitiv funksjon i ett år. To år senere uten behandling/oppfølging hadde alle gruppene falt i kognitiv funksjon med mellom 5 og 6 MMS poeng. Dette er i samsvar med andre studier som viser et fall i kognitiv funksjon på 2-3 poeng pr år i MMS ved mild til moderat AD uten behandlingstiltak (18;19).

Effekten av studien hos inkluderte AD-pasienter som verken fikk stimulering eller aktiv medisin representerer en utfordring ved tolkningen av våre resultater.

Tidligere undersøkelser har vist at det skapes ulike forventninger hos pasienter som deltar i en klinisk studie. Graden av forventninger øker ved nylig diagnostisert sykdom, ved studier av tidligere neglisjert sykdom, ved tett oppfølging (20), ved entusiastisk stab og pårørende og ved et empatisk terapeut-/pasientforhold (21;22).

Studiens design var komplisert. Den hadde ingen ren kontrollgruppe. Alle fikk en eller annen form for intervensjon, om så bare placebo i tillegg til vanlig pleie og omsorg. Pasientene ble fulgt tett, og staben i demensstudien var nærmest «on call» for pasienter, pårørende og helsepersonell i de ni kommunene i hele oppfølgingsperioden. Demens er fortsatt en sykdom med lav status og redusert prioritet i vårt helsevesen, også i primærhelsetjenesten. Studien bidro der ved til å skape stor entusiasme, ikke bare blant de syke og deres pårørende, men også i befolkningen for øvrig. De 791 personene som responderte på screening uten at de hadde kognitiv svikt, illustrerer dette.

Studien fylte på denne måten alle kriterier for å skape økte forventninger til resultatet hos deltakerne. Etter at studien var avsluttet, var forventningene borte, og sykdommen progredierte i samsvar med det som er funnet i andre studier.

Den typen forventninger det her vises til er definert som en placeboeffekt og har fått økt oppmerksomhet i kliniske og nevropsykologiske studier de senere årene (23). Effekten har både en psykologisk og en biologisk komponent og kan påvirke resultatene ved klinisk utprøving i mange sammenhenger. Den biologiske effekten av placebo ble dokumentert av Levine et al. allerede i 1978 (24). De fant at et medikament som blokkerer effekten av morfin (naloxone) også kunne blokkere effekten av placebo ved smertebehandling. Vi har kun funnet én studie som har undersøkt og dokumentert effekten på kognitiv funksjon ved intensivert oppfølging av kontrollgruppen i en randomisert placebo kontrollert demensstudie (20). Forskere har hevdet at effekten av placebo kan skjule en eventuell effekt av den behandling som utprøves (ceiling effect) (23). Standard randomisering og blinding alene utelukker ikke forskjeller i forventningene mellom behandlings- og kontrollgruppen i kliniske studier fordi graden av forventninger ikke er randomisert (23;25).

Vår studie har vist at sykdomsutviklingen ved AD kan forskyves med minimum ett år uten at denne effekten kan tolkes som noe annet enn et resultat av selve deltakelsen i studien og aktivitetene knyttet til denne.

■ freia@online.no

REFERANSER

1. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011 March 19;377(9770):1019-31.
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005 December 17;366(9503):2112-7.
3. Carter MD, Simms GA, Weaver DF. The development of new therapeutics for Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther* 2010 October;88(4):475-86.
4. Wilson RS, Aggarwal NT, Barnes LL, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Biracial population study of mortality in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009 June;66(6):767-72.
5. Arab L, Sabbagh MN. Are certain lifestyle habits associated with lower Alzheimer's disease risk? *J Alzheimers Dis* 2010;20(3):785-94.