

Ingen positiv effekt av COX-2-hämmare vid alzheimer

Under lång tid har man känt till att det vid Alzheimers sjukdom föreligger neuroinflammatoriska processer som en del i patogenesen [Neurobiol Aging 2000; 21:383-421]. Epidemiologiska data har visat att en del antiinflammatoriska läkemedel tycks ha skyddande effekt mot utveckling av alzheimer [Neurology 1996;47:425-32]. Det har visat sig att mer än två års behandling med ibuprofen signifikant reducerade risken att insjukna i alzheimer [N Engl J Med 2001;345:1515-21]. Dessutom finns studier på transgena möss som visar att ibuprofen reducerade den hjärninflammation som annars uppträder vid sjukdomen [J Neurosci 2000;20:5709-14].

Ett flertal behandlingsstudier har mot bakgrund av dessa fakta genomförts men med negativt resultat. Man har inte kunnat visa att antiinflammatoriska läkemedel av NSAID-typ på något sätt inverkat positivt på sjukdomsförloppet. En annan viktig faktor är de allvarliga biverkningarna i form av gastrointestinala blödningar.

I en ny studie ville man därför pröva nya antiinflammatoriska läkemedel som saknar dessa biverkningar. En standarddos av COX-2-hämmare samt NSAID-preparatet naproxen testades i en klinisk prövning. Studien hade en tregrupps-, parallell design, och behandlingsperioden var 12 månader. Alzheimers sjukdom diagnostiserades enligt gängse kriterier. Patienterna, som hade Mini Mental Test-poäng mellan 13 och 26, dvs lätt till måttlig demens, rekryterades under en ettårsperiod från olika kliniker i USA. Patienterna tilläts behålla sedvanliga kolinesterashämmare. Rofecoxib 25 mg

gavs 1 gång/dag och kontrollgruppen fick placebo 1 gång/dag. Naproxen 220 mg gavs 2 gånger/dag, och placebo 2 gånger/dag. Effekten mättes med ADAS-Cog, ett sedvanligt kognitivt testbatteri som används i kliniska prövningar av antidemensmedicin. Man valde att betrakta en 50-procentig minskning av den kognitiva försämringen som ett signifikant resultat. Denna ganska stora förändring valdes för att matcha den mot den ökade risken för biverkningar vid långtidsbehandling. Totalt screenades 474 personer, och 351 randomiserades så att 111 fick placebo, 118 naproxen och 122 rofecoxib.

Resultatet visade att 76 procent i naproxengruppen, 73 procent i rofecoxibgruppen och 79 procent i placebogruppen fullföljde studien efter 1 år. Den primära effekten analyserades med intention to treat-analys. Man fann ingen positiv effekt mätt som signifikant förändring i ADAS-Cog i någon av grupperna rofecoxib eller naproxen jämfört med placebogruppen. Tvärtom fanns det en trend hos gruppen som fick rofecoxib att ha blivit något sämre kognitivt än de andra grupperna. Man fann ingen skillnad mellan grupperna när det gäller biverkningar, ca 30 procent i varje grupp fick nya gastrointestinala symtom. Nya fall av högt blodtryck noterades i de två behandlingsgrupperna.

Sammanfattningsvis drar författarna slutsatsen att varken naproxen eller nya COX-2-hämmare på ett positivt sätt påverkar kognitionen hos patienter med lindrig till moderat Alzheimers sjukdom. Den synbara diskrepansen mellan de epidemiologiska resultaten och de re-

sultat man fått i behandlingsstudier kan möjligen förklaras av att användningen av antiinflammatoriska medel måste ske under mycket lång tid för att man ska få effekt. I den tidigare citerade Rotterdamstudien sågs signifikanta skillnader med ibuprofen först efter två års behandling. En annan förklaring kan vara att det inte är den antiinflammatoriska komponenten som är effektiv, utan att ibuprofen har en specifik effekt på patogenesen vid Alzheimers sjukdom.

Kanske skulle långtidsbehandling med ibuprofen vara nästa naturliga steg i utvecklingen av antiinflammatoriska läkemedel mot alzheimer. Emellertid måste detta vägas mot eventuella biverkningar. Vad gäller framtida behandling kommer sannolikt inom kort tid helt nya läkemedel att börja introduceras i humanförsök; tex läkemedel som förhindrar nybildning av skadlig beta-amyloid (gammasekretashämmare).

En annan aspekt på behandling är om man via primärpreventiva åtgärder, vitamintillskott, kosttillskott m m, kan förhindra sjukdomsutveckling. I en dubbelblind studie vid Huddinge Universitetssjukhus undersöker vi effekten av omega-3-fettsyror vid Alzheimers sjukdom. Denna studie kommer att avslutas under hösten och början av nästa år.

Lars-Olof Wahlund

lars-olof.wahlund@neurotec.ki.se

Aisen PS, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289(21):2819-26.

Kan acetylsalicylsyra ge skydd mot alzheimerdemens?

En observationell studie av 700 gamla svenska individer (≥ 80 år) tyder på att acetylsalicylsyra, ASA, (tex Magnecyl) i antiinflammatorisk dos skulle kunna skydda mot alzheimerdemens samt vidmakthålla en bättre kognitiv funktion. Lågdos ASA (Trombyl och liknande) hade ingen signifikant effekt, ej heller andra NSAID-preparat, paracetamol eller dextropropoxifen.

Studien initierades vid institutionen för gerontologi vid Jönköpings universitet och genomfördes i samarbete mellan amerikanska och svenska forskare och i samverkan med stiftelsen NEPI.

Tidigare studier har antytt att utvecklingen av alzheimerdemens skulle innefatta en inflammatorisk process som skulle kunna bromsas av antiinflamma-

toriska läkemedel av typ cyklooxygenashämmare (NSAID). Resultaten har dock varit tveksamma. Det skulle kunna sammanhänga med att (lågdos) ASA ofta ges preventivt hos stroke- och TIA-patienter, vilket kunde maskera en gynnsam effekt. Alternativt förutsätter en gynnsam effekt att ASA ges i antiinflammatorisk dos (0,5–1 g \times 3–4).

Därför uppdelades patienterna – som samtliga var tvillingar i det stora svenska tvillingmaterialet – efter ASA-dosens storlek, och omfattande, standardiserade bedömningar gjordes av ett flertal mentala funktioner, av demensutveckling (alzheimer- respektive vaskulär demens) och av olika kardio- och cerebrovaskulära sjukdomar. Därtill gjordes en noggrann genomgång av patienternas lä-

kemedelsanvändning. Både tvärsnitt- och longitudinella analyser gjordes.

Resultaten talar för att högdos ASA skulle kunna ge visst skydd mot alzheimerdemens, men en randomiserad kontrollerad studie behövs för att bevisa detta. Därtill bör betänkas att högdos ASA medför en påtaglig risk för bl a magtarmblödningar, hypertoni och hjärtsvikt, särskilt hos äldre.

Arne Melander

arne.melander@nepi.net

Nilsson SE, et al. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? A study in a Swedish population-based sample aged ≥ 80 years. Eur J Clin Pharmacol 2003;59(4):313-9.