

Forskning om tvåspråkighet och omvårdnad har beskrivit hur det senare inlärd språket försvinner i takt med att demenssjukdomen förvärras. Under sista fasen av sjukdomen har patienten endast kvar sitt modersmål vilket orsakar stora problem i vårdssituationer där vårdarna inte behärskar patientens modersmål.

Etnicitet refererar till en grupptillhörighet och gruppidentitet, dvs etnicitet handlar om känslan av att tillhöra en grupp. Som ett kollektivt meningsskapande system blir etnicitet betydelsefull bara när det finns andra etniska grupper som kan kontrasteras mot den egna.

Litteraturgranskningen visar att det finns få studier som belyser olika etniska gruppers specifika behov. Få studier motiverar varför just den tilltänkta gruppen ska betraktas som en etnisk grupp eller vad som är så specifikt annorlunda i den kulturen att specifika åtgärder görs för just dessa grupper. Flera studier fokuserar på utbildning av personal eller anhörigvårdare och handlar ofta om att öka deras kunskap om en specifik grupps kulturella föreställningar och vanor kring demenssjukdom. Effekterna av åtgärderna mäts i form av ökad kunskap hos personalen, och om information spridits till andra. Utbildningssatsningar till anhörigvårdare inom specifika språkliga eller kulturella grupper handlar oftare om kunskap om demens och bemötande. Här syftar utvärderingen till att konstatera om kunskap har nått fram, samt om familjemedlemmarna har lärt sig anpassningsstrategier. Inga åtgärder är inriktade enbart på patienter. När patienterna är med i åtgärderna deltar också vårdare.

I studier där språkliga aspekter står i fokus hindrar studiernas olika design från att dra några slutsatser. En kvalitativ studie i två publicerade artiklar visade positiva resultat av att bli vårdad på sitt modersmål jämfört med att bli vårdad av personal som inte behärskar patientens modersmål. Studien visade bl a att språkförståelse möjliggjorde en djupare relation mellan patient och vårdare och att latent förmågor hos patienten kom fram, med ökat välbefinnande som följd.

De kulturinriktade interventionerna visar varierande resultat. Några studier visar på en liten skillnad mellan utfall i majoritets- och minoritetsgrupp. I de studier man har motiverat och specificerat varför just den valda gruppen är i behov av interventioner, är det lättare att se resultatet av interventionerna.

Evidens kan inte anges till följd av att det föreligger endast ett fåtal relevanta studier med bedömda låga bevisvärden.

Läkemedelsbehandling

Frågeställningar

- Vilka läkemedel har prövats, respektive visat effekt, för behandling av kognitiva och icke-kognitiva störningar vid Alzheimers sjukdom?
- Vilka läkemedel har visat effekt på resursutnyttjande?

Behandlingsåtgärder, effekter

Behandlingsåtgärder vid demens kan grovt indelas i farmakologiska och icke farmakologiska. Till de senare hör olika slags sociala program/miljöinsatser och omvårdnad i olika former. Eftersom de biologiska förändringarna skiljer sig åt mellan olika typer av demenssjukdomar är den farmakologiska behandlingseffekten ofta specifik för en viss diagnos.

Ett viktigt mål vid läkemedelsbehandling är att förbättra kognitiva funktioner, liksom möjligheter att behandla depression, beteendesymtom och psykiska symtom hos demenssjuka. Biverkningar av läkemedel är en annan viktig aspekt.

Livskvalitet anses vara ett av de viktigaste och kliniskt mest relevanta resultaten när åtgärder och behandling av demenssjukdom analyseras. Bedömningen av livskvalitet hos demenssjuka är emellertid svår att utföra. Bedömning av livskvalitet baseras ofta på en självskattning, men hos demenssjuka är detta ofta omöjligt och resultaten är inte alltid tolkningsbara, som t ex patientens subjektivt upplevda välbefinnande jämfört med närståendes uppfattning.

Metodologiska aspekter på farmakologiska studier

Resultat från en studie bör gå att generalisera, dvs effekten hos den studerade populationen bör vara densamma hos alla andra populationer med samma diagnos (hög extern validitet). Men patienter i kliniska test är noggrant utvalda när det gäller kriterier för inkludering och uteslutning. De har ofta valts från universitetssjukhusens minneskliniker. Dessa patienter har dessutom ofta engagerade anhöriga vårdgivare vilka bidrar till hög patientföljsamhet. Inkluderade patienter har en ”ren” diagnos och ofta färre andra samtidiga medicinska sjukdomar än i vanliga patientgrupper. Resultat från de olika testen måste också bedömas efter det sammanhang där de är gjorda, exempelvis om det handlar om minneskliniker i Västeuropa, vårdhem i USA eller andra delar av världen.

En studerad population kan därmed skilja sig avsevärt från en ”klinikpopulation”, och förväntade effekter från kliniska behandlingsstudier (”efficacy”) torde vara annorlunda än för demenssjuka patienter i allmänhet (”effectiveness”).

Farmakologisk behandling av demens – etablerade läkemedel

För närvarande finns fyra läkemedel godkända i Sverige vilka främst är avsedda för behandling av demenssymtom. Donepezil (Aricept), rivastigmin (Exelon) och galantamin (Reminyl) är acetylcholinesterashämmare avsedda för behandling av lätt till måttlig demens pga Alzheimers sjukdom. NMDA-receptorantagonisten memantin (Ebixa) är avsedd för behandling av måttlig till svår demens pga Alzheimers sjukdom.

Bedömning av läkemedelsstudier

De inkluderade randomiserade kontrollerade läkemedelsstudierna bedömdes i de flesta fall ha högt bevisvärde med avseende på de förutsättningar som gäller vid studier av personer med demens-

sjukdom. En majoritet av dessa studier hade emellertid ett bortfall i behandlingsgruppen på 20–35 procent. I de flesta fall saknas uppgift om tidpunkten för bortfallet. Endast enstaka studier försökte tillämpa RDO-analys (Retrieved Drop-Out, dvs uppföljning av bortfallet vid tidpunkten för studiens slut) och i dessa fall var andelen uppföljda patienter låg. Vid graderingen av studiernas bevisvärde har detta beaktats, så att bevisvärdet reducerades. Detta påverkade även evidensgraderingen för samtliga studier, med en lägre evidensgradering som konsekvens.

Resultat från andra systematiska litteratursammanställningar användes som stöd för evidensgraderingen. En för projektet framtagen metaanalys, kompletterade bedömningen för studier av kolinesterashämmare (donepezil, galantamin) med samma primära effektmått och med lågt bortfall av patienter. Effekter av läkemedelsbehandling bedömdes i första hand med hjälp av mätningar av globala funktioner (kognition, beteende, dagliga aktiviteter och allmänt) respektive av kognitiva funktioner som primära utfallsmått. Mätningar av dagliga aktiviteter (ADL-aktiviteter) och beteendemässiga symtom användes främst som sekundära effektvariabler.

Effekter av läkemedelsbehandling

Behandling med donepezil i sex till tolv månader och galantamin i sex månader, båda tillhörande läkemedelsgruppen kolinesterashämmare, kan förbättra eller vidmakthålla den globala och den kognitiva funktionen vid lätt till måttligt svår Alzheimers sjukdom (Evidensstyrka 2). För rivastigmin gäller detta kognitiv funktion (Evidensstyrka 2). Enligt inkluderade studier uppnåddes stabilisering eller förbättring av symtom hos 57–75 procent av patienterna som behandlats med aktiv substans, jämfört med 42–56 procent för placebopatienterna.

Effekten av läkemedelsbehandling motsvarade i genomsnitt 1,5 poäng bättre än kontrollgruppen mätt med MMT-skala (skala 1–30 poäng).

Behandling med memantin i tre till sex månader har en begränsad effekt på globala och kognitiva ADL-funktioner hos personer med måttlig till svår Alzheimers sjukdom (Evidensstyrka 3).

Effekten av kolinesterashämmare, respektive memantin, för patienter med vaskulär demens har studerats i ett fåtal studier som har visat en liten positiv effekt (Evidensstyrka 3).

Biverkningar

Personer som behandlats med acetylkolinesterashämmare besväras oftare av illamående och kräkningar än de placebobehandlade. Undantag gäller den lägre dosen av donepezil (5 mg dagligen) (Evidensstyrka 2).

Förekomst av biverkningar har inte visats vara större vid behandling med memantin 20 mg dagligen än med placebo (Evidensstyrka 3).

Övriga slutsatser angående läkemedelsbehandling

Syftet med läkemedelsbehandling är att uppnå förbättrad eller bevarad funktion under mer än en begränsad tid. Vid längre tidsbehandling förväntas funktionen vara bättre än vad som uppnås utan behandling. Behandlingen ska avbrytas om dessa mål inte uppnås. Innan behandlingen inleds, ska klocktest och något enkelt mått på sjukdomsgradering, t ex ADL, dokumenteras.

Det finns idag ingen studie som visar hur man i förväg kan identifiera de personer med demens som har nytta respektive inte förbättras i sina kognitiva funktioner av läkemedel. Utvecklingen av Alzheimers sjukdom varierar från individ till individ och funktionerna kan bevaras i flera månader även hos obehandlade patienter. Därför kan det vara svårt att avgöra effekten för den enskilde patienten.

Utsättning av läkemedel har förekommit i flertalet studier varvid försämring har noterats. Detta förhållande har dock inte varit föremål för systematiska studier varför kunskapen är osäker.

Effekter av blodtrycksbehandling

Högt blodtryck är den viktigaste riskfaktorn för slaganfall. Vaskulär demens orsakad av cerebrovaskulär sjukdom är vanlig. Blodtryckssänkande behandling förebygger stroke relaterad nedsatt kognitiv förmåga och vaskulär demens hos individer som har haft slaganfall (Evidensstyrka 2).

Andra farmakologiska behandlingar för förbättring av kognitiv funktion

Förutom redan etablerade behandlingar vid Alzheimers sjukdom har flera andra läkemedel rapporterats ha effekter på demenssjukdomar, antingen genom symtomatisk effekt på kognitiv nedsättning eller genom att påverka själva sjukdomsprocessen. Många av dessa resultat har rapporterats från epidemiologiska studier. I några studier har kontrollerade försök genomförts, men resultaten är ofta motsägelsefulla. De vanligaste ”icke-etablerade” farmakologiska behandlingarna som prövats vid Alzheimers sjukdom och andra demenssjukdomar, har inkluderats i litteraturgranskningen.

Effekter av andra farmakologiska behandlingar

Slutsatser från bl a en Cochrane-översikt visar att det föreligger begränsad evidens för att ginkgo biloba har en liten men signifikant effekt på kognitiva funktioner, mätt med ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale), hos personer med demens (Evidensstyrka 3). Uppföljningstiden har i de flesta fall varit sex månader.

Propentofyllin har begränsad men statistiskt signifikant effekt på kognitiva funktioner hos personer med demens (Evidensstyrka 3).

I ett fåtal studier har icke-etablerade farmakologiska behandlingar (östroger, NSAID, B12, folsyra, statiner) studerats. Inga gynnsamma effekter har påvisats av behandling med dessa preparat på kognitiva symtom hos patienter med demens.

Läkemedelsorsakad kognitiv försämring

Olika typer av läkemedel kan orsaka kognitiv nedsättning. Patienter med demens löper särskilt stora risker för sådana problem pga neurodegeneration och medföljande försämring av nervernas signalöverföring, speciellt vid Alzheimers sjukdom. Detta gäller särskilt läkemedel med antikolinerg effekt, t ex neuroleptika och tricykliska antidepressiva, pga att de verkar i direkt motsatt riktning jämfört med de vanligaste Alzheimerläkemedlen. Läkemedelsgrupper för vilka det finns vetenskapliga bevis för skadliga effekter på den kognitiva funktionen sammanfattas i Tabell 8. För några preparat, såsom antikolinerga medel och opioider, har man visat att effekten är dosberoende. Alla läkemedel har inte blivit grundligt studerade i kontrollerade försök. Svaga belägg innebär därför inte med automatik att läkemedlet inte kan ha betydande oönskade effekter på kognitionen. En viktig generell begränsning är att effekten av de flesta läkemedelsgrupper inte är väl studerad hos äldre. Omsättningen av och känsligheten för läkemedel hos äldre personer kan skilja sig avsevärt från friska (ofta yngre) vuxna.

Tabell 8 Läkemedelsgrupper för vilka det finns stöd för oönskade effekter på kognitiv funktion.

| Läkemedelsgrupp | Studerade läkemedel | Evidensstyrka |
|------------------------------|---|--------------------|
| Antikolinerga läkemedel | Skopolamin | 1 (Stark) |
| Benzodiazepiner | Diazepam | 1 (Stark) |
| Antihistaminer | Första generationens preparat, t ex difenhydramin, hydroxizin, prometazin | 1 (Stark) |
| Glukokortikoider | Hydrokortison, kortison, kortisol, prednisolon, dexametason | 1 (Stark) |
| Opioider | Morfin, hydromorfon, oxycodon | 1 (Stark) |
| Krämpmedel vid epilepsi | Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital | 2 (Måttligt stark) |
| Tricykliska antidepressiva | Amitriptylin, imipramin | 2 (Måttligt stark) |
| Medel vid Parkinsons sjukdom | L-dopa, antikolinerga medel | 3 (Begränsad) |
| Neuroleptika | Haloperidol | 3 (Begränsad) |

Behandling av icke-kognitiva symtom vid demens

Behandling av depressiva symtom

Depressiva symtom är vanliga hos demenssjuka. Den rapporterade förekomsten varierar mycket i olika undersökningar beroende på avsaknad av kriterier. Vid vaskulär demens är det vanligare med tecken på depression än vid Alzheimers sjukdom. Depression vid demenssjukdom skapar ofta ett tillstånd av ångest. Eftersom depres-

sionssymtomen är så vanligt förekommande har frågan ställts, om depression ska betraktas som en del av demenssjukdomen.

Effekter

Studier av behandling med selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) har visat positiva effekter på lätt till måttligt svår depression vid demens (Evidensstyrka 3). Preparaten tolereras väl vid demens.

Studier av tricykliska antidepressiva läkemedel har visat motstridiga resultat. Det saknas därför stöd för slutsatser om effekter av tricykliska antidepressiva läkemedel mot depression vid demens.

Studier av depression hos demenssjuka har främst fokuserat på lätt till måttligt svår demens, och kunskapen om hur man ska behandla depression hos personer med svår demens är otillräcklig.

Behandling av beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom (BPSD)

Kognitiv nedsättning är det tydligaste symtomet på demenssjukdom, men flera icke-kognitiva symtom är också vanliga. Dessa symtom är ofta problematiska för omgivningen och kan t ex orsaka avsevärd stress hos vårdgivarna. Även om det finns många olika aspekter av icke-kognitiva symtom hos demenssjuka har de kommit att sammanföras under begreppet ”Beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom” (BPSD). Här ingår olika symtom som aggressivitet, psykiska symtom, nedstämdhet, sömnrubbningar, vandringsbeteende och andra tecken på hyperaktivitet.

Studier av beteendesymtom fokuserar främst på biologiska faktorer som orsak till de störande symtomen, men många symtom kan uppstå i en störd relation mellan personen med demens och omgivningen. Nedsatt kognitiv funktion ger ofta upphov till missuppfattning eller feltolkning från omgivningens sida. Därför är också kvalitetsaspekten i relationen mellan personen med demens och omgivningen väsentlig för bedömning och behandling av dessa symtom. Det finns en risk att överskatta demenssjuk-

domens betydelse som orsak till problemen. Det kan således vara svårt att bedöma i vilken utsträckning biologiska faktorer respektive faktorer i omgivningen medför beteendemässiga och psykiska symtom. Både psykosocialt omhändertagande och farmakologisk behandling bör beaktas vid behandling av symtomen. Associerade sjukdomar är vanliga och kan vara orsak till, eller bidra till, beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom.

Effekter

En signifikant men begränsad effekt på beteendesymtom vid lindrig demens uppnås vid användning av traditionella antipsykotiska läkemedel (Evidensstyrka 3). Detta gäller ej vid låga doser.

Vid behandling med haloperidol i doser om 1,5 mg och högre minskar beteendesymtom (Evidensstyrka 3). Måttligt höga och höga doser av haloperidol medför påverkan på motorisk förmåga (extrapyramidala bieffekter) (Evidensstyrka 2).

Risperidon i doser på omkring 1 mg minskar beteendesymtom i liten men signifikant omfattning, med allmänt godtagbara bieffekter (Evidensstyrka 3).

Olanzapin i doser på 5–10 mg minskar psykotiska symtom och beteendesymtom (Evidensstyrka 3).

Biverkningar

En ökning av dödlighet vid behandling av beteendesymtom vid demens med atypiska antipsykotiska läkemedel har visats. Effekten har inte setts i enskilda studier men har kunnat fastställas i en metaanalys (Evidensstyrka 2). Motsvarande data om äldre antipsykotiska läkemedel saknas.

Livskvalitet

Livskvalitet anses vara ett av de viktigaste och kliniskt mest relevanta resultaten vid analys av åtgärder vid och behandling av sjukdom. Livskvalitet vid demens är en dimension som omfattar olika aspekter av livet såsom fysisk hälsa, funktionella tillstånd,

kognitiv förmåga och socialt välbefinnande. Bedömningen av livskvalitet hos demenssjuka erbjuder emellertid särskilda svårigheter. Det finns få kontrollerade studier av effekter på livskvalitet.

Livskvalitet – farmakologisk behandling

Det saknas stöd för att dra slutsatser om effekt av donepezil på livskvalitet hos patienter med Alzheimers sjukdom. Det finns få studier där livskvalitet har studerats.

Det finns inga studier om livskvalitet publicerade med andra kolinesterashämmare eller memantin.

Livskvalitet – åtgärdsprogram

Det saknas vetenskapligt stöd för att dra slutsatser om effekter på livskvalitet av kognitiv stimulering. Detsamma gäller andra ”program” såsom interventioner där omgivningen påverkas på olika sätt t ex dagvård, olika boendeformer eller aktivering av olika slag. Även här finns få publicerade studier.

Överlevnad

Överlevnad är sällan ett primärt mått vid behandlingsstudier vid demens. De flesta kontrollerade studier innehåller dock uppgifter om andelen avlidna vid studieperiodens slut. Förlängd överlevnad som följd av läkemedelsbehandling kan ge effekter på livskvalitet och resursutnyttjande.

Läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling med kolinesterashämmare har inte visats påverka överlevnad inom studerade behandlingsintervall (6–12 månader) (Evidensstyrka 2).

Stödprogram

Stödprogram för anhöriga (t ex dagvård) har i studier med ett års uppföljning inte visats påverka överlevnad bland demenssjuka (Evidensstyrka 2).

Behandlande åtgärder – effekter på resursutnyttjande och kostnader

Den årliga samhällskostnaden i Sverige för demenssjukdomar beräknas uppgå till cirka 40 miljarder kronor. Kostnaden beräknas öka i takt med att allt fler blir äldre och därmed också fler får någon demenssjukdom. Det finns därför ett stort behov av att identifiera kostnadseffektiva behandlings- och omvårdnadsmetoder för personer med demens.

Det finns två huvudkategorier av ekonomiska analyser, kliniska studier med tillagda ekonomiska data respektive modellstudier.

- Det är inte möjligt att dra några slutsatser angående kostnadseffektivitet av förebyggande åtgärder mot demens då det saknas preventionstudier.
- Det föreligger endast ett fåtal kontrollerade kliniska läkemedelsstudier där hälsoekonomiska data har samlats in prospektivt. Dessa studier har bedömts ha lågt bevisvärde. Det är därför inte möjligt att dra några slutsatser från kliniska studier angående kostnadseffektivitet för läkemedelsbehandling.
- Ett flertal modellstudier anger kostnadseffektivitet, men dessa kan inte anses utgöra tillräcklig grund för att visa att behandlingen är kostnadseffektiv.

Behov av forskning

Demenssjukdomar medför konsekvenser för såväl de individer som insjuknar i demenssjukdom som anhöriga, kommuner och sjukvård. Samhällskostnaderna är höga. Som framgår av denna rapport visar emellertid kunskapsläget om demenssjukdomar att det finns flera områden i behov av fortsatt och förbättrad forskning.

Omvårdnadsforskningen är i behov av forskning om individualiserade åtgärder. Forskningen om omvårdnadsåtgärder bör utgå

från patient, vårdare och vårdandet. Studier som gäller formella och informella vårdare bör innefatta deras vårdhandlingar, relationen/interaktionen under vårdhandlingen, deras välbefinnande och förutsättningar för att vårda. Metasummeringar av genomförda mindre studier och utfall av olika omvårdnadsåtgärder behövs. Exempelvis finns många studier om morgonarbete, måltidssituationer etc där ett fåtal vårdare är inkluderade och deras arbete evaluerat. Framtida forskning bör därför inriktas mot gemensamma interventioner av multidisciplinära forskarteam. En bättre samsyn krävs mellan professionerna. En enskild omvårdnadshandling kan inte utvärderas, vilket många gånger sker idag, om förändringar samtidigt genomförs okontrollerat i läkemedelsbehandlingen och tvärtom. Möjligheter ska ges att utvärdera insatsen på såväl vårdtagare som vårdare i ett givet sammanhang. Åtgärder genom förändringar i arbetsteam, organisation, ledarskap, utbildning/fortbildning måste särskiljas och detaljbeskrivas för att kunna utvärderas.

Ett övergripande problem i demensforskningen är att *definitioner och begrepp* för demenssyndromen behöver granskas och samordnas. Klassificeringskriterier för exempelvis Lewy-body demens behöver specificeras och modifieras. Oklara kriterier och oklar terminologi försvårar såväl diagnostiska utredningar som strategier för behandling.

Generellt behövs fortsatt forskning för att förstå de *neurokemiska effekterna* på kognitiva funktioner i samband med sjukdomar i hjärnan.

Inom området frontotemporal demens behövs fortsatt forskning om *mutationer av kromosomer* som kan orsaka denna form av demens.

Inom *epidemiologisk* forskning behövs bl a fler studier av nysjuknande med tillämpning av jämförbara metoder.

Studier av *lindrig kognitiv svikt*, både i förhållande till demens och friskt åldrande är nödvändiga. Detta kräver att konsensus kring kriterier etableras. Stort behov finns också av *differentialdiagnostiska undersökningar*, dvs olika testers förmåga att särskilja

olika typer av demenssjukdom. Det behövs forskning om *diagnostiska prediktorer* för demenssjukdom i tidigt skede så att demens kan skiljas från andra sjukdomar med kognitiv påverkan.

Vidare saknas kliniskt relevanta *gränsvärden och normer* för många metoder, särskilt gäller detta metoder för bilddiagnostik.

Effekter av *kombinationer av olika diagnostiska utredningar* behöver klargöras, i nuläget finns endast forskning på en diagnostisk metod åt gången.

Utveckling av *mer effektiva läkemedel* och med mindre biverkningar behövs för alla former och svårighetsgrader av demenssjukdom.

Det finns behov av *kombinationsstudier* t ex omvårdnadsprogram och läkemedelsbehandling.

Metodutveckling av mått på *livskvalitet* behövs för att bättre kunna bedöma effekter av läkemedelsbehandling av demenssjuka.

För den *hälsoekonomiska* forskningen behövs kontrollerade studier där kostnadsdata och livskvalitetsdata registreras prospektivt, under längre tid.

Det behövs mer forskning kring *kulturella aspekters* betydelse för demensvården.

I SKL:s (Sveriges Kommuner och Landsting) projekt ”En bättre demensvård” har de senaste två åren 41 team från olika former av vård av personer med demens deltagit. I flera av projekten med det övergripande syftet att förbättra vården har mål formulerats och skattningsskalor använts för att mäta effekter av förändringar i rutiner. Systematiska mätningar för att följa processen har därefter genomförts. Detta projekt har visat att det finns en betydande potential i svensk demensvård för att genomföra forskningsprojekt i exempelvis särskilda boenden och i gruppboenden för demenssjuka. Inte sällan har projekten varit samarbetsprojekt mellan kommunal vård och landstingens sjukvård.