



Personer med Alzheimers sjukdom kommer ofta att med tiden behöva flytta till särskilt boende för att få vård och omsorg. I en nyligen publicerad studie har man för första gången studerat sambandet mellan tid till särskilt boende och hur alzheimerpatienter svarar på sin behandling. **Carina Wattmo**, doktor i medicinsk vetenskap, bidrar här med en sammanfattning av studien.



Bättre behandlad **Alzheimers sjukdom** kan öka tiden att **bo hemma**

Bland de kroniska sjukdomarna är demens den största bidragande orsaken till placering på särskilt boende. Jämfört med icke-dementa personer på särskilt boende behöver individer med Alzheimers sjukdom mer personlig omsorg, en större omfattning av vård och mer övervakning, vilket är relaterat till större börda för vårdgivaren och högre vårdkostnader.¹ Boendeplacering kan också ha negativa effekter på den demente personens livskvalitet, aktivitetsnivå och intag av antipsykotiska läkemedel.² Årskostnaden 2016 för särskilt boende i Sverige enligt Kommun- och landstingsdatabasen var 655.000 kronor i medelvärde per vårdtagare. Vår forskargrupp har visat att i genomsnitt 72 procent (4,1 år) av perio-

den från patientens alzheimerdiagnos till död tillbringades i särskilt boende.³ Orsakerna till särskilt boende är sannolikt multifaktoriella och beror på både vårdtagarens och vårdgivarens egenskaper, till exempel högre ålder,⁴ ensamboende, sämre kognitiva och ADL- (aktiviteter i dagliga livet) förmågor och försämring av vårdgivarens hälsotillstånd⁵ har observerats påskynda boendeplacering. Motsägande resultat avseende kön har beskrivits,^{4,5} men sambandseffekten av kön och ensamboende kan påverka resultatet. Vår grupp visade att män som levde ensamma hade nästan fyrfaldig risk för särskilt boende jämfört med sammanboende män, medan motsvarande risk för kvinnor var trefaldig.⁶

Efter två decennier är den huvudsakliga symtomatiska behandlingen mot Alzheimers sjukdom fortfarande kolinesterashämmare (donepezil, rivastigmin och galantamin). Trots detta har anmärkningsvärt få studier av Alzheimers sjukdom genom åren undersökt sambandet mellan olika aspekter av behandling med kolinesterashämmare och tid till särskilt boende. Några observationsstudier såg att användning av kolinesterashämmare fördröjde placering på särskilt boende.⁷ En uppföljning av tidigare deltagare i kliniska prövningar av donepezil rapporterade att effektiva doser och långvarig användning av läkemedlet kunde skjuta upp boendeplacering.⁸ Vår grupp observerade att en högre genomsnittlig dos av kolinesterashämmare under studien förlängde medeltiden till särskilt boende med 7 månader.⁶ Ingen tidigare studie har visat huruvida korttidsrespons på behandling med kolinesterashämmare påverkar tiden till särskilt boende.

Syftet med denna studie var att undersöka förhållandet mellan tid till särskilt boende och 6-månaders respons på behandling med kolinesterashämmare med hjälp av kognitiva, globala och ADL-skolor hos patienter med Alzheimers sjukdom.⁹

”Trots detta har anmärkningsvärt få studier av Alzheimers sjukdom genom åren undersökt sambandet mellan olika aspekter av behandling med kolinesterashämmare och tid till särskilt boende.”

METOD

Swedish Alzheimer Treatment Study (SATS) startades 1997 och är i dag världens största alzheimerstudie med den längsta uppföljningen överhuvudtaget av mortalitet i Alzheimers sjukdom (för närvarande 20 år). SATS är en öppen, prospektiv, icke-randomiserad studie som inkluderar 1.258 väldiagnostiserade öppenvårdspatienter från 14 minneskliniker i olika delar av Sverige (koordinerad från VE Minnessjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Malmö). Dessa behandlades med en av de godkända kolinesterashämmarna i klinisk rutin under 3 år. SATS har målsättningen att studera Alzheimers sjukdom ur ett bredare synsätt än kognitiv förmåga som de flesta andra studier endast har fokuserat på. Deltagarna utvärderades med ett strukturerat uppföljningsprogram med avseende på till exempel kognition, global skattning, instrumentella och basala ADL-funktioner vid start av kolinesterashämnarbehandling (baslinjen) och var sjätte månad under de tre åren. Datum för placering på särskilt boende (permanent boende, ej korttids-/avlastningsvård) alter-

nativt datum för ansökan till särskilt boende (om sjukhusvård på grund av platsbrist) är dokumenterat om händelsen har inträffat under studien.

Inklusionskriterierna för SATS var patienter ≥ 40 år som hade diagnostiserats med demens enligt definitionen i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) och med ”possible” eller ”probable” Alzheimers sjukdom i enlighet med kriterier från National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Dessutom skulle deltagarna bo hemma vid tidpunkt för diagnos, ha en närstående tillgänglig, vara möjlig att skatta med det kognitiva testet Mini-Mental State Examination (MMSE) vid behandlingsstart samt ge tillstånd till informerat samtycke. Exklusionskriterierna var endast kontraindikationer mot kolinesterashämmare. Därför ger studien en representativ bild av alzheimerpatienter på minnesmottagningar i Sverige till skillnad från 6-månaders kliniska läkemedelsprövningar som vanligtvis inkluderar speciellt utvalda personer med få övriga sjukdomar och mediciner.

Efter inklusion och skattningarna vid baslinjen fick patienten behandling med kolinesterashämmare enligt doseringsanvisningen som i klinisk rutin. Valet av kolinesterashämnarpreparat samt dos var enbart den behandlande läkarens beslut. Alla dosjusteringar registrerades under studiens gång. Andra läkemedel än kolinesterashämmare var tillåtna (ej memantin) och dokumenterades också, till exempel mot hjärt-kärlsjukdomar, högt blodtryck, diabetes, höga kolesterolvärden och medicinering mot psykiatriska symtom, till exempel antidepressiva, antipsykotika och ångestdämpande. Om memantin sattes in exkluderades patienten vid den tidpunkten från studien.

Denna studie inkluderar 881 SATS-deltagare med mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE, 10–26) vid start av behandling med kolinesterashämmare (snarast efter diagnosen) och som hade en komplett utvärdering efter 6 månader. Respons beräknades som förändringen av poäng mellan 6 månadersbesöket och baslinjen för varje skala (MMSE, Instrumental Activities of Daily Living (IADL) eller Physical Self-Maintenance Scale (PSMS; basal ADL). För att underlätta jämförelser mellan skalorna ska förändringar i poäng angivna som positiva värden tolkas som förbättring, och angivna som negativa värden tolkas som försämring. Utvärderingen av förändring i global status Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC) efter 6 månader har kodats 1–3 poäng (förbättrad), 4 poäng (oförändrad) och 5–7 poäng (försämrade).

Multivariata Cox proportional hazards regressionsmodeller användes för att samtidigt analysera tiden från start av behandling med kolinesterashämmare till särskilt boende (beroende variabel) med respons på behandling med kolinesterashämmare efter 6 månader mätt med de olika skalorna, kön, ålder, ensam-/sammanboende, utbildning, duration av Alzheimers sjukdom, apolipoprotein E-genotyp, kognitiva, globala, IADL och basal ADL-förmågor vid baslinjen, typ av kolinesterashämmare samt olika läkemedel mot övriga sjukdomar.

Kvinnor	566 (64%)
APOE ε4 bärare, (n=865)	586 (68%)
Ensamboende	303 (34%)
Uppskattad ålder vid debut av Alzheimers sjukdom, år ^a	72,1 ± 7,4
Uppskattad duration av Alzheimers sjukdom, år ^a	3,0 ± 2,1
Ålder vid behandlingsstart med kolinesterashämmare (baslinjen), år ^a	75,1 ± 7,1
Utbildning, år ^a	9,4 ± 2,5
MMSE poäng, skalans variationsvidd 0–30 ^a	21,4 ± 3,7
IADL poäng, skalans variationsvidd 8–31 ^a	15,9 ± 5,4
PSMS poäng, skalans variationsvidd 6–30 ^a	7,5 ± 2,2
Antal läkemedel ^a	2,9 ± 2,4

Tabell 1. Sociodemografiska och kliniska egenskaper vid baslinjen (n=881).

^amedelvärde ± standardavvikelse

RESULTAT

De sociodemografiska och kliniska egenskaperna hos de 881 SATS-deltagarna vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) beskrivs i tabell 1. Av dessa placerades 213 (24 procent) på särskilt boende under studiens gång och medeltiden (95% konfidensintervall [KI]) från baslinjen till särskilt boende var 20,8 (19,5–22,0) månader. Förbättring/ingen förändring (≥ 0 poäng) i MMSE efter 6 månaders behandling visades hos 565 (64 procent) av patienterna. Under studien placerades 22 procent av de förbättrade/oförändrade individerna och 29 procent av de som försämrades på särskilt boende ($P=0,026$). Den genomsnittliga tiden (95% KI) från baslinjen till särskilt boende var 22,1 (20,5–23,7) månader för den förbättrade/oförändrade och 19,1 (17,2–21,1) månader för den försämrade gruppen ($P=0,022$).

Global förbättring/ingen förändring (CIBIC poäng, 1–4) efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare sågs hos 669 (76 procent) av deltagarna. Andelen som placerades på särskilt boende under studien var 22 procent av de förbättrade/oförändrade patienterna och 32 procent av de som försämrades ($P=0,002$). Medeltiden (95% KI) från baslinjen till särskilt boende var 22,1 (20,6–23,6) månader för de förbättrade/oförändrade och 18,3 (16,1–20,5) månader för de försämrade personerna ($P=0,004$).

Förbättring/ingen förändring (≥ 0 poäng) i IADL efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare observerades hos 410 (47 procent) av individerna. Under studien place-

rades 21 procent av de förbättrade/oförändrade patienterna och 26 procent av de som försämrades på särskilt boende ($P=0,098$). Den genomsnittliga tiden (95% KI) från baslinjen till särskilt boende var 21,8 (20,0–23,7) månader för den förbättrade/oförändrade och 20,6 (18,8–22,3) månader för den försämrade gruppen ($P=0,328$).

Förbättring/ingen förändring (≥ 0 poäng) i basal ADL (PSMS) efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare visades hos 625 (71 procent) av deltagarna. Andelen som placerades på särskilt boende under studien var 20 procent av de förbättrade/oförändrade patienterna och 35 procent av de som försämrades ($P<0,001$). Medeltiden (95% KI) från baslinjen till särskilt boende var 23,4 (22,0–24,8) månader för de förbättrade/oförändrade och 17,4 (15,3–19,5) månader för de försämrade individerna ($P<0,001$). Inga skillnader i tid till särskilt boende observerades mellan de förbättrade och de oförändrade grupperna analyserade med någon av skalorna. Det fanns inte heller några skillnader mellan de 3 olika kolinesterashämmarna.

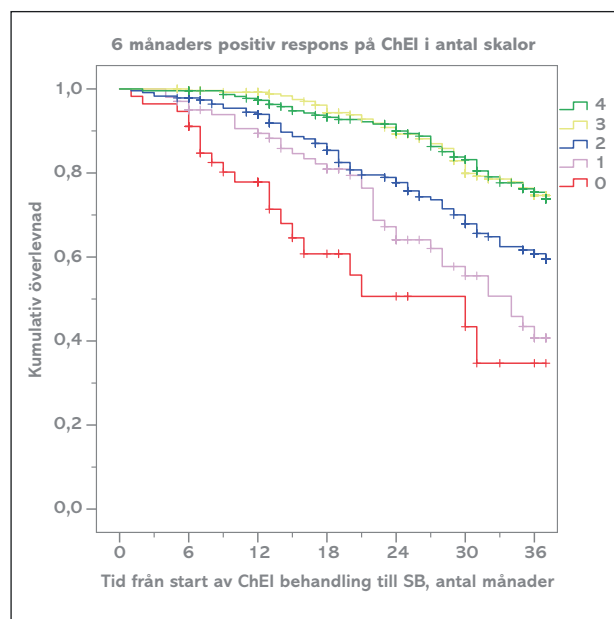
Multivariata Cox regressionsmodeller visade signifikant ökad risk för placering på särskilt boende för de försämrade jämfört med de förbättrade/oförändrade patienterna efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare oavsett skala, 1,59 gånger ökad risk (försämring i MMSE), 2,13 (CIBIC), 1,62 (IADL), och 2,13 (basal ADL). Övriga oberoende faktorer i modellerna som avsevärt minskade risken för särskilt boende var bättre kognitiva och IADL förmågor vid baslinjen. Dessutom visade sammanboende män mindre risk för särskilt boende jämfört med övriga personer.

Figur 1 visar Kaplan-Meier diagram över tiden från start av behandling med kolinesterashämmare till särskilt boende enligt förbättring/ingen förändring efter 6 månaders behandling mätt med antalet skattningsskalor. Den genomsnittliga tiden (95% KI) till särskilt boende skiljde sig mellan individer med olika 6 månadersrespons på behandling med kolinesterashämmare: förbättrad/oförändrad mätt med 3 av skalorna (MMSE, CIBIC, och basal ADL), 23,8 (21,8–25,9) månader; 2 av skalorna, 22,9 (20,8–24,9) månader; 1 av skalorna, 17,6 (15,0–20,2) månader; och försämrad i alla 3 skalorna, 15,4 (11,4–19,5) månader ($P<0,001$). Förbättring/ingen förändring mätt med IADL påverkade inte tid till särskilt boende i denna analys.

En multivariat Cox regressionsmodell visade ökad risk för särskilt boende beroende på patienternas försämring efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare mätt med antalet skalor: 4,10 gånger ökad risk (försämring i alla 4 skalor), 2,74 (3 skalor), 1,87 (2 skalor). Försämring i en eller inga skalor visade ingen signifikant skillnad.

DISKUSSION

Vår studie av respons på kolinesterashämmare efter 6 månaders behandling observerade 3–8 månaders längre tid till särskilt boende hos de förbättrade/oförändrade SATS-deltagarna avseende kognition, global status eller basal ADL. Ju fler skalor individen uppvisade positiv respons i, desto längre var tiden till särskilt boende. Försämring efter 6 månaders behandling med kolinesterashämmare innebar en högre risk för särskilt boende, i den mer kliniskt relevanta globala för-



Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över tiden från start av behandling med kolinesterashämmare till särskilt boende enligt förbättring/ingen förändring efter 6 månaders behandling, mätt med antalet skattningsskalor (MMSE, CIBIC, IADL och basal ADL). Log-rank-testet visade ett samband mellan antalet skalor med positiv respons på kolinesterashämmare som observerades hos patienterna och längre tid till särskilt boende ($P < 0,001$). Alla parvisa jämförelser var signifikanta ($0,001 < P \leq 0,039$), förutom kombinationen av "förbättring/ingen förändring i tre av skalorna/ingen förändring på alla fyra skalorna".

"Resultaten visade också att övriga sjukdomar inte hade något samband med hur personerna svarade på behandlingen mot Alzheimers sjukdom och risken för placering på särskilt boende, vilket tyder på att det huvudsakligen är följderna av själva demenssjukdomen som påskyndar placeringen på särskilt boende hos individer med Alzheimers sjukdom."

mågan eller i basal ADL ökade risken för särskilt boende mer än dubbelt jämfört med patienter som förbättrades/förblev oförändrade. Även vid försämring i kognition eller IADL sågs signifikant ökad risk med ca 60 procent. Dessa resultat understryker betydelsen av en noggrann undersökning med hjälp av olika skattningsskalor för att bedöma kortsiktig respons på kolinesterashämmare och därigenom kunna ge en

bättre patientprognos över längre tid samt att förutsäga händelser, som behovet av särskilt boende. Lägre sjukdomsgrad av Alzheimers sjukdom (oavsett skala som används) vid starten av behandling med kolinesterashämmare och sammanboende, särskilt bland män, var skyddande faktorer för lägre risk för särskilt boende i alla Cox regressionsmodeller, vilket överensstämmer med tidigare studier och tyder på stabilitet i våra multivariata modeller.

Resultaten visade också att övriga sjukdomar inte hade något samband med hur personerna svarade på behandlingen mot Alzheimers sjukdom och risken för placering på särskilt boende, vilket tyder på att det huvudsakligen är följderna av själva demenssjukdomen som påskyndar placeringen på särskilt boende hos individer med Alzheimers sjukdom. Finndet uppmärksammar vikten av att ge alla patienter, oavsett andra samtida sjukdomar, en möjlighet till behandling mot Alzheimers sjukdom.

Olika sociodemografiska och kliniska egenskaper kan leda till förändringar i behandlingsrespons och progressionshastighet bland individer med Alzheimers sjukdom.¹⁰ Dessutom kan de signifikanta variabler som förutsäger respons på behandling variera, beroende på vilken förmåga eller händelse som utvärderas.¹¹ Dessa skillnader kan påverka resultaten såväl som tolkningen av resultat i kliniska prövningar av nya behandlingar mot Alzheimers sjukdom. Kunskap om patienter som förväntas uppvisa sämre respons på behandling och snabbare sjukdomsprogression, och därför kommer att kräva mer vårdresurser och tidigare placering på särskilt boende är viktig information för familjemedlemmar, läkare och kommunala beslutsfattare. Sammanfattningsvis kan flera månaders längre vistelse i det egna hemmet förväntas för personer med Alzheimers sjukdom vars korttidsrespons på kolinesterashämmare är positiv.



CARINA WATTMO

Doktor i medicinsk vetenskap, medicinsk statistiker, leg. sjuksköterska, Enheten för klinisk minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet. carina.wattmo@skane.se

REFERENSER

1. Prince M, Prina M, Guerchet M. World Alzheimer Report 2013 Journey of Caring An analysis of long-term care for dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2013. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2013>.
2. Olsen C, Pedersen I, Bergland A, Enders-Slegers MJ, Joranson N, Calogiuri G, et al. Differences in quality of life in home-dwelling persons and nursing home residents with dementia - a cross-sectional study. BMC Geriatr. 2016;16:137.



3. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Cholinesterase inhibitors do not alter the length of stay in nursing homes among patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study of factors affecting survival time from admission to death. *BMC Neurol.* 2016;16:156.

4. Hatoum HT, Thomas SK, Lin SJ, Lane R, Bullock R. Predicting time to nursing home placement based on activities of daily living scores - a modelling analysis using data on Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine or donepezil. *J Med Econ.* 2009;12:98-103.

5. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Clay T, Newcomer R. Caregiving and institutionalization of cognitively impaired older people: utilizing dynamic predictors of change. *Gerontologist.* 2003;43:219-29.

6. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Risk Factors for Nursing Home Placement in Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study of Cognition, ADL, Service Utilization, and Cholinesterase Inhibitor Treatment. *Gerontologist.* 2011;51:17-27.

7. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:310-4.

8. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:937-44.

"Sammanfattningsvis kan flera månaders längre vistelse i det egna hemmet förväntas för personer med Alzheimers sjukdom vars korttidsrespons på kolinesterashämmare är positiv."

9. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Short-Term Response to Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease Delays Time to Nursing Home Placement. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(10):905-916.

10. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Predictors of long-term cognitive outcome in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2011;3:23.

11. Wattmo C, Wallin AK, Minthon L. Functional response to cholinesterase inhibitor therapy in a naturalistic Alzheimer's disease cohort. *BMC Neurol.* 2012;12:134.