

Biomarkörer i cerebrospinalvätska

*– samband med tid till särskilt boende
och död i Alzheimers sjukdom*

I denna långtidsstudie från en minnesmottagning fann vi att alzheimerpatienter med tecken på både ökad bildning av neurofibriller (förhöjt P-tau) och neuronal degeneration (förhöjt T-tau) var i genomsnitt 5 år yngre när de avled jämfört med de som inte uppvisade förhöjt P-tau men hade neuronal degeneration. Detta tyder på en undergrupp av individer med Alzheimers sjukdom, med tidigare debut och mer aggressivt förlopp. **Carina Wattmo**, Enheten för klinisk minnesforskning vid Lunds universitet, sammanfattar här resultaten från denna nyligen publicerade artikel.

Efter en lång neurodegenerativ process med kontinuerlig försämring av kognitiv förmåga och förlust av instrumentella och basala aktiviteter i dagliga livet (ADL), når personer med Alzheimers sjukdom tidpunkten för placering på särskilt boende och slutligen död. Tidigare demensstudier har rapporterat flera sociodemografiska och kliniska

egenskaper som påskyndar särskilt boende till exempel högre ålder,¹ ensamboende och sämre kognitiv och funktionell status.² Motsägande resultat angående kön har beskrivits.^{1,2} Kortare livslängd vid Alzheimers sjukdom har visat samband med till exempel manligt kön, högre ålder, sämre kognitiv nivå, och samsjuklighet som hjärt- och kärlsjuk-

domar och diabetes.³ Motsägande fynd angående apolipoprotein E (APOE) genotyp har observerats.^{3,4}

De patologiska processerna i Alzheimers sjukdom kan följas med biomarkörer, men det finns en stor variation i biomarkörnivåer i cerebrospinalvätska mellan patienterna. En tidigare studie visade att nivåerna av fosforylerat tau (P-



”

De patologiska processerna i Alzheimers sjukdom kan följas med biomarkörer, men det finns en stor variation i biomarkörnivåer i cerebrospinalvätska mellan patienterna.

tau) och total-tau (T-tau) blir patologiska (högre) senare under sjukdomsförloppet jämfört med amyloid- β_{1-42} ($A\beta_{42}$).⁵ Det är oklart om nivåerna av tau har samband med individens tid till särskilt boende eller överlevnad efter alzheimerdiagnos. Få studier har undersökt detta troligen beroende på den långa uppföljningstid som krävs, och resultaten är va-

rierande. Endast tre studier har analyserat sambandet mellan biomarkörer och tid till boende; två fann inga korrelationer mellan dessa variabler,^{6,7} medan den tredje studien beskrev större risk för särskilt boende hos deltagare med högt T-tau.⁸ Inga tidigare studier har rapporterat eventuella samband mellan biomarkörer och vårdtid på särskilt boen-

de. Vissa långtidsstudier har observerat korrelationer mellan högre nivåer av T-tau eller P-tau och kortare livslängd,⁹ medan andra inte såg några samband mellan biomarkörer i cerebrospinalvätska och dödlighet.¹⁰ En nyare studie visade att patologiskt (lägre) $A\beta_{42}$, men inte patologiskt tau, var en prediktor för kortare tid till död.⁷

Ett förslag till klassificering av biomarkörer vid Alzheimers sjukdom har publicerats. Biomarkörerna grupperades i β -amyloidavlagring "A", patologiskt tau "T" samt neurodegeneration "(N)" (icke alzheimerspecifik; därför inom parentes). Med tillämpning av skärningspunkter kan var och en av A, T eller (N) klassificeras som onormal (+) eller normal (–), vilket resulterar i olika AT(N)-biomarkörprofiler hos patienterna.¹¹ I en nyligen publicerad artikel från vår grupp med samma material som i denna studie upptäcktes inga skillnader i kognitiv och funktionell progressionshastighet mellan AT(N)-profilerna.¹² Inga studier har hittills rapporterat om prognosen för individer med olika AT(N)-biomarkörprofiler skiljer sig åt till exempel avseende behovet av kommunala insatser eller överlevnad.

Syftet med denna studie var att undersöka eventuella samband mellan alzheimerpacienter med olika AT(N)-biomarkörprofiler och tid till särskilt boende, vårdtid på boende och förväntad livslängd efter diagnos.

MATERIAL OCH 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 väl-diagnostiserade öppenvårdspatienter från 14 minneskliniker i olika delar av Sverige (koordinerad från Verksamhetsenhet Minnesjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Malmö). Dessa behandlades med en av de tre 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, instrumentella och basala ADL-funktioner, samt kommunala insatser vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) och var sjätte månad under dessa tre år.

Inklusionskriterierna för SATS var patienter ≥ 40 år som hade diagnostise-



Därför ger studien en representativ bild av alzheimerpacienter på minnesmottagningar i Sverige till skillnad från kliniska läkemedelsprövningar som vanligtvis inkluderar speciellt utvalda personer med få övriga sjukdomar och mediciner.

rats 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 individerna bo hemma vid tidpunkt för diagnos, ha en närstående tillgänglig, vara möjliga 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 alzheimerpacienter på minnesmottagningar i Sverige till skillnad från 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 typ av kolinesterashämmare 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, samt medicinering mot psykiatriska symtom såsom antidepressiva, antipsykotika och ångestdämpande. Om memantin sattes in exkluderades individen vid den tidpunkten från studien.

Datum för särskilt boende definierades endast som permanent placering (ej till exempel korttidsvård, rehabilitering,

avlastningsvård). Vi undersökte om varje person i SATS fortfarande levde den 31 december 2017 med hjälp av Folkbokföringen (Skatteverket). Om inte, registrerades dödsdatumet.

Denna studie inkluderar 129 SATS-deltagare från Malmö med mild till måttlig Alzheimers sjukdom (MMSE, 10–26) och som genomgick en lumbalpunktion vid start av behandling med kolinesterashämmare (snarast efter diagnos). Cerebrospinalvätska uppsamlades i polypropylenrör, lagrades vid -80°C och analyserades efter den kliniska uppföljningen av studien avslutats. Lumbalpunktion utfördes endast vid baslinjebesöket. Nivåerna för $\text{A}\beta_{42}$, P-tau fosforylerad vid Thr_{181} och T-tau bestämdes med hjälp av xMAP-teknik. En undergrupp av patienter ur samma körning och reagens ingick i en tidigare studie som definierade gränsvärden för biomarkörer i cerebrospinalvätska. Patologiska nivåer av biomarkörer definierades som $\text{A}\beta_{42} < 209 \text{ pg/mL} = \text{A+}$; P-tau $> 51 \text{ pg/mL} = \text{T+}$ och T-tau $> 100 \text{ pg/mL} = (\text{N})^{+13}$.

Envägs-variansanalys (ANOVA) med Bonferroni-korrektion användes för att jämföra skillnader mellan medelvärdena från skattningsskalorna i de fyra AT(N)-biomarkörprofilerna. Oberoende t -test analyserades för att jämföra skillnader mellan medelvärden i två grupper, till exempel normala/patologiska nivåer av tau, och chi-två-test beräknades för kategoriska variabler. Spearmans icke-parametriska korrelationskoefficient användes för att undersöka graden av linjärt samband mellan biomarkörvärden och tid till/på särskilt boende och överlevnad. För att undersöka vilka sociodemografiska och kliniska variabler som oberoende av varandra kan påverka individernas tid till boende eller död utfördes multivariata analyser

Tabell 1. Sociodemografiska och kliniska egenskaper vid baslinjen uppdelade i AT(N)-biomarkörprofiler (n=129)

	A+ T- (N)- (n=58, 45%)	A+ T+ (N)- (n=12, 9%)	A+ T- (N)+ (n=17, 13%)	A+ T+ (N)+ (n=42, 33%)	p-värde
	n/%	n/%	n/%	n/%	
Kvinnor	34/59%	10/83%	14/82%	30/71%	0.139
Ensamboende	19/33%	7/58%	8/47%	16/38%	0.345
APOE ε4-bärare	41/71%	8/67%	10/59%	34/81%	0.340
Antihypertensiva/hjärtläkemedel	20/34%	3/25%	8/47%	8/19%	0.143
Behandling med sköldkörtelhormon	8/14%	0/0%	2/12%	5/12%	0.605
Lipidsänkande läkemedel	7/12%	2/17%	1/6%	2/5%	0.465
NSAIDs/acetilsalicylsyra	27/47%	3/25%	7/41%	10/24%	0.098
Antidepressiv behandling	20/34%	4/33%	8/47%	15/36%	0.805
Anxiolytika/sedativa/hypnotika	7/12%	0/0%	5/29%	6/14%	0.138
	Medelvärde ± standardavvikelse				p-värde
Uppskattad ålder vid debut av Alzheimers sjukdom, år	72.9 ± 7.2	74.5 ± 4.8	77.1 ± 5.7	70.3 ± 6.2	0.003
Uppskattad duration av Alzheimers sjukdom, år	3.2 ± 2.4	2.3 ± 1.4	2.2 ± 1.3	3.0 ± 1.9	0.228
Ålder vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen), år	76.1 ± 6.2	76.8 ± 4.6	79.2 ± 6.2	73.3 ± 6.0	0.005
Utbildning, år	10.2 ± 3.1	9.4 ± 1.9	9.1 ± 2.0	9.0 ± 2.0	0.116
MMSE-poäng, skalans variationsvidd 0–30	21.7 ± 3.8	19.5 ± 3.7	20.6 ± 4.6	20.2 ± 4.0	0.181
IADL-poäng, skalans variationsvidd 8–31	17.2 ± 5.7	14.6 ± 5.9	15.9 ± 5.7	15.9 ± 4.9	0.403
PSMS-poäng, skalans variationsvidd 6–30	7.9 ± 2.9	7.2 ± 1.9	8.3 ± 3.1	7.4 ± 2.2	0.568
Aβ ₄₂ , pg/mL	122 ± 22	116 ± 12	118 ± 19	115 ± 14	0.274
T-tau, pg/mL	72 ± 15	82 ± 11	122 ± 19	155 ± 46	<0.001
P-tau, pg/mL	30 ± 13	61 ± 8	40 ± 9	79 ± 24	<0.001

Antidiabetika, astmaläkemedel, östrogen och antipsykotika användes av <10 procent av patienterna och är därför inte presenterade.

med Cox-proportionella riskmodeller och bakåt stegvis eliminering.

RESULTAT

De sociodemografiska och kliniska egenskaperna vid start av behandling med kolinesterashämmare (baslinjen) hos de 129 SATS-patienterna uppdelade i fyra AT(N)-biomarkörprofiler beskrivs i tabell 1. Alla deltagare i studien hade patologiskt (lågt) Aβ₄₂ (A+) i cerebrospinalvätskan, så de fyra profilerna är: normalt P-tau och T-tau (A+ T-

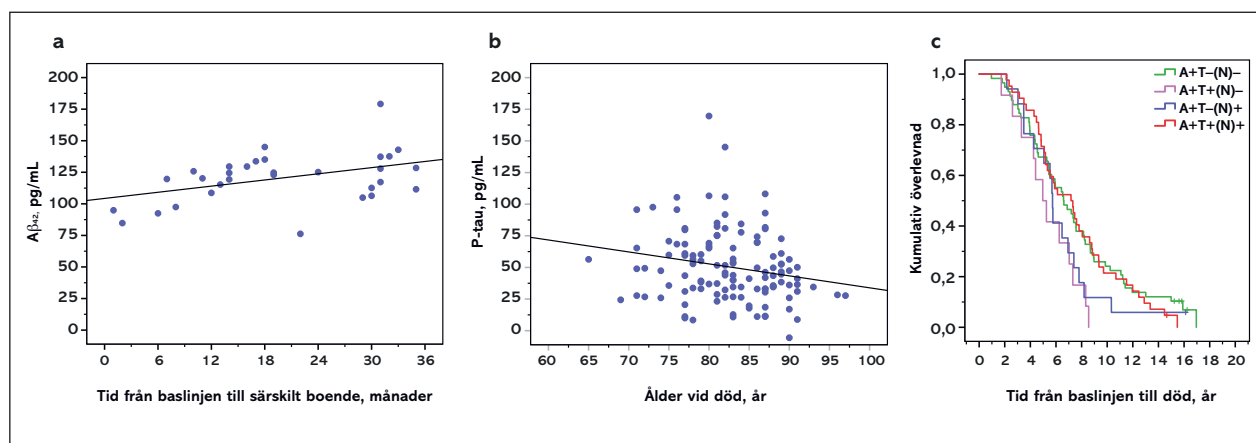
(N)-), patologiskt (högt) P-tau och normalt T-tau (A+ T+ (N)-), normalt P-tau och patologiskt (högt) T-tau (A+ T- (N)+), och både patologiskt P-tau och T-tau (A+ T+ (N)+). Personerna med A+ T+ (N)+ var yngre vid den uppskattade debuten av Alzheimers sjukdom (p=0,003) och vid baslinjen (p=0,005) än de med A+ T- (N)+. Som förväntat skilde sig nivåerna av P-tau (p<0,001) och T-tau (p<0,001), dock inte Aβ₄₂, mellan AT(N)-biomarkörprofilerna [Tabell 1].

Under studien placerades 31 av de 129 individerna (24 procent) på särskilt boende. Denna andel, medeltid (95% konfidensintervall) från baslinjen till boendeplicering (19,8 [16,0–23,5] månader), eller vårdtid på boende (4,2 [3,4–5,0] år), skilde sig inte mellan grupperna med normala/patologiska nivåer av tau [Tabell 2]. Ett linjärt samband visades mellan kortare tid till särskilt boende och lägre Aβ₄₂ (r_s=0,426, p=0,017) [Figur 1a], korrelationen var fortfarande signifikant efter justering för ålder och

Tabell 2. Frekvenser och tidpunkter avseende särskilt boende och död uppdelade i AT(N)-biomarkörprofiler

	A+ T- (N)-	A+ T+ (N)-	A+ T- (N)+	A+ T+ (N)+	p-värde
Avlidna patienter efter 20 års uppföljning (n=123), n/%	54/93%	12/100%	16/94%	41/98%	0.617
Tid från baslinjen (diagnos) till död, år*	6.8 (5.8, 7.8)	5.3 (3.9, 6.7)	5.7 (4.6, 6.8)	7.3 (6.2, 8.4)	0.184
Ålder vid död, år*	83.3 (81.5, 85.0)	82.3 (79.5, 85.2)	85.4 (82.7, 88.2)	80.5 (78.8, 82.3)	0.024
	A+ T- (N)-	A+ T+ (N)- / A+ T- (N)+ / A+ T+ (N)+	p-värde		
Placerade på särskilt boende under studien (n=31), n/%	13/22%	18/25%	0.698		
Tid från baslinjen till placering på särskilt boende, månader*	21.2 (15.3, 27.1)	18.8 (13.4, 24.2)	0.535		
Vårdtid på särskilt boende, år*	4.3 (2.7, 5.9)	4.1 (3.1, 5.1)	0.807		

* Medelvärde (95% konfidensintervall).



Figur 1. Samband mellan biomarkörer i cerebrospinalvätska och särskilt boende eller död. **a.** Kortare tid till särskilt boende visade en korrelation med lägre $A\beta_{42}$ vid start av behandling med kolinesterashämmare (tidpunkt för alzheimerdiagnos) ($r_s=0,426$, $p=0,017$). **b.** Yngre ålder vid död hade ett linjärt samband med högre P-tau vid baslinjen ($r_s=-0,216$, $p=0,016$). **c.** Kaplan-Meier-graf över tiden från baslinjen till död uppdelat enligt AT(N)-biomarkörprofiler. Med parvisa log-rank-tester observerades att patienter med A+ T+ (N)- hade kortare förväntad livslängd än de med A+ T- (N)- ($p=0,032$) eller A+ T+ (N)+ ($p=0,016$).

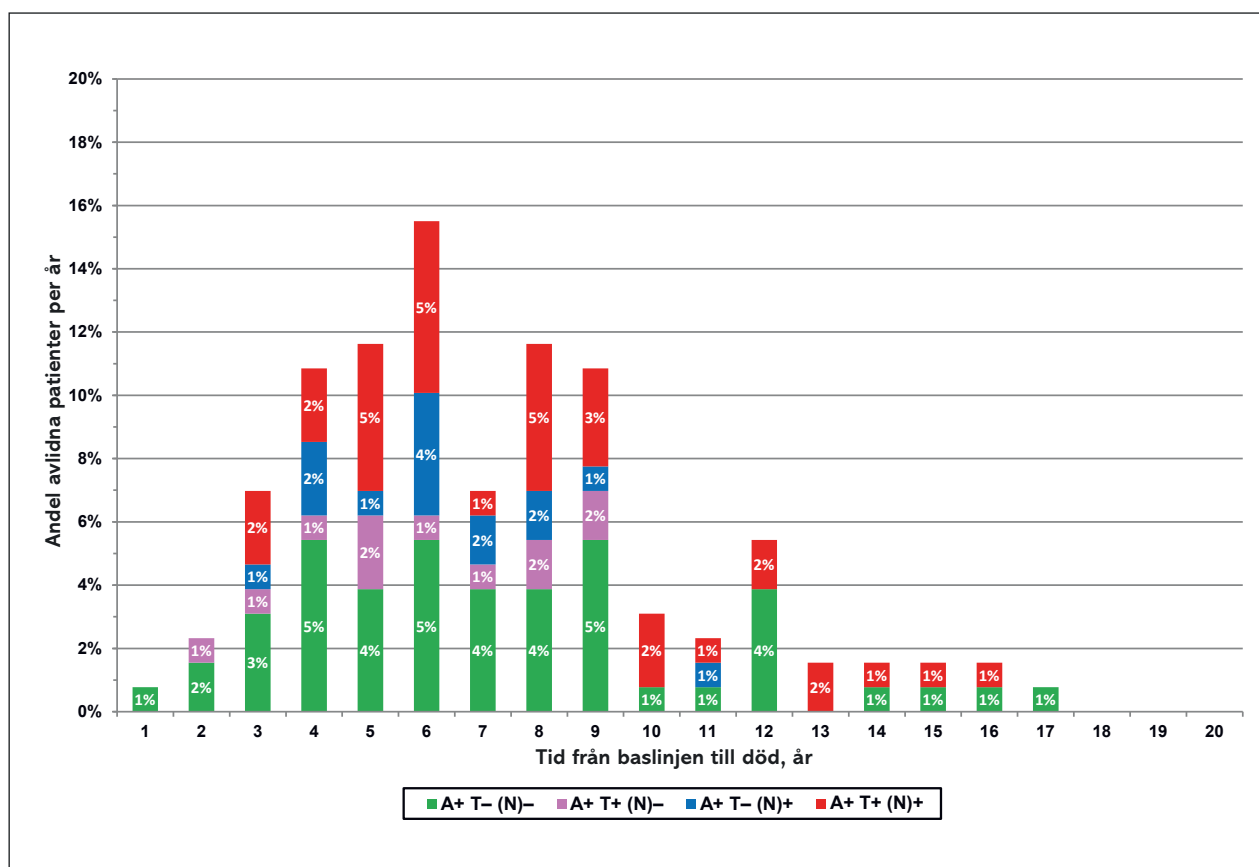
kognitiv status vid baslinjen. Inga linjära samband observerades mellan tid till boendepacering och P-tau ($r_s=-0,251$, $p=0,173$) eller T-tau ($r_s=-0,245$, $p=0,184$), och mellan vårdtid på boende och $A\beta_{42}$ ($r_s=0,001$, $p=0,995$), P-tau ($r_s=-0,112$, $p=0,548$), eller T-tau ($r_s=-0,131$, $p=0,483$).

Efter 20 års uppföljning hade 123 av de 129 SATS-patienterna (95 procent) avlidit. Deras medellivslängd (95% konfidensintervall) efter start av behandling med kolinesterashämmare (tidpunkten för alzheimerdiagnos) var 6,7 (6,1–7,3) år, och ingen skillnad fanns mellan

AT(N)-biomarkörprofiler. Medellåldern vid död var 82,5 (81,5–83,6) år, men personerna med A+ T+ (N)+ avled tidigare än de med A+ T- (N)+ ($p=0,024$) [Tabell 2]. Inga korrelationer fanns mellan livslängd efter diagnos och $A\beta_{42}$ ($r_s=-0,076$, $p=0,402$), P-tau ($r_s=-0,001$, $p=0,996$) eller T-tau ($r_s=-0,042$, $p=0,644$). Däremot påvisades ett linjärt samband mellan yngre dödsålder och högre P-tau ($r_s=-0,216$, $p=0,016$) [Figur 1b], men inte mellan dödsålder och $A\beta_{42}$ ($r_s=-0,123$, $p=0,174$) eller T-tau ($r_s=-0,135$, $p=0,135$). Korrelationen var fortfarande signifikant efter justering för

kognitiv nivå vid baslinjen. Inget av de ovan nämnda resultaten påverkades av deltagarens APOE-genotyp. I en Kaplan-Meier-analys med parvisa log-rank-tester hade patienterna med A+ T+ (N)- kortare överlevnad efter diagnos än de med A+ T- (N)- ($p=0,032$) eller A+ T+ (N)+ ($p=0,016$) [Figur 1c]. Figur 2 illustrerar andelen avlidna individer per år efter alzheimerdiagnos uppdelat enligt AT(N) biomarkörprofiler.

Både i den univariata Cox-regressionsmodellen justerad för kön och ålder, samt i den multivariata Cox-modellen såg vi att kortare tid från baslinjen



Figur 2. Andel avlidna patienter per år efter påbörjad behandling med kolinesterashämmare (tidpunkten för alzheimerdiagnos) uppdelade enligt AT(N)-biomarkörprofiler. Efter upp till 20 års uppföljning hade 123 (95 procent) av de 129 SATS-deltagarna dött. Proportionen avlidna individer var 10 procent efter 3 år, 33 procent efter 5 år, 55 procent efter 7 år och 81 procent efter 10 år. År 1 anger en livslängd efter baslinjen på upp till 1 år, år 2 anger >1 till ≤2 år, år 3 indikerar >2 till ≤3 år, etc.

till särskilt boende endast hade samband med högre ålder och sämre kognitiv förmåga hos personen, men inte med någon biomarkör. Den univariata Cox-regressionsmodellen justerad för kön och ålder visade att kortare tid från baslinjen till död hade samband med högre ålder, sämre kognitiv och funktionell status och högre P-tau eller T-tau. I den multivariata Cox-modellen observerades tre variabler: högre ålder, sämre kognitiv nivå och användning av anxiolytika/sedativa/hypnotika (endast den dikotomt kodade tau-modellen), men inte någon biomarkör, vara oberoende prediktorer av kortare överlevnad. Biomarkörerna i cerebrospinalvätska (som kontinuerliga eller dikotomiserade variabler) var inte heller signifikanta prediktorer i multivariata regressionsmodeller med vårdtid i särskilt boende som beroende variabel.

DISKUSSION

I denna långtidsstudie från en minnes-

mottagning fann vi att alzheimerpatienter med tecken på både ökad bildning av neurofibriller (förhöjt P-tau) och neuronal degeneration (förhöjt T-tau) var i genomsnitt 5 år yngre när de avled jämfört med de som *inte* uppvisade förhöjt P-tau men hade neuronal degeneration. Detta tyder på en undergrupp av individer med Alzheimers sjukdom, med tidigare debut och mer aggressivt förlopp. En linjär korrelation observerades mellan kortare tid till särskilt boende och lägre nivå av $A\beta_{42}$ i cerebrospinalvätska, vilket återspeglar en större mängd amyloidavlagringar i hjärnan. Dock var detta samband inte signifikant i den multivariata Cox-regressionsmodellen. I de köns- och åldersjusterade univariata (men inte multivariata) Cox-modellerna var högre P-tau och T-tau oberoende prediktorer för kortare förväntad livslängd efter alzheimerdiagnos. De signifikanta variablerna i de multivariata Cox-regressionsmodellerna av både särskilt boende och död var hö-

gre ålder, sämre kognitiv förmåga vid baslinjen och användning av anxiolytika/sedativa/hypnotika (endast modellen för död), vilket överensstämmer med tidigare studier och visar tillförlitlighet i våra resultat och multivariata modeller. Fynden tyder på att biomarkörnivåerna i cerebrospinalvätska har nått en plattå i demensfasen av Alzheimers sjukdom, vilket kan begränsa deras möjliga samband med tid till särskilt boende, vårdtid på boende och överlevnad efter diagnos. AT(N)-biomarkörprofilerna är troligen inte användbara för att förut säga händelser eller undergrupper av patienter i de senare stadierna av Alzheimers sjukdom. Biomarkörerna återspeglar dock de centrala patofysiologierna, och särskilt tecken på ökad bildning av neurofibriller (högt P-tau) påvisar samband med mer avancerad sjukdom, och yngre ålder vid debut samt tidigare död. Fortsatta undersökningar av de patologiska processerna och deras kliniska utfall över tid är väsentligt för att öka



”Biomarkörerna återspeglar dock de centrala patofysiologierna, och särskilt tecken på ökad bildning av neurofibriller (högt P-tau) påvisar samband med mer avancerad sjukdom, och yngre ålder vid debut samt tidigare död.

förståelsen av sjukdomsförloppet och därmed kunna förbättra utvecklingen av nya behandlingar.

Manuskriptet är sammanfattat från nedanstående publicerade artikel:

Wattmo C, Blennow K & Hansson O. Cerebrospinal Fluid Biomarker Levels as Markers for Nursing Home Placement and Survival Time in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research* 2021; 18(7):573-584.



CARINA WATTMO

Doktor i medicinsk vetenskap, Fil. kand. statistik, Leg. Sjuksköterska, Enheten för klinisk minnesforskning, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet
carina.wattmo@med.lu.se

REFERENSER

1. 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.
2. 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.

3. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Longitudinal Associations between Survival in Alzheimer's Disease and Cholinesterase Inhibitor Use, Progression, and Community-Based Services. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 40:297-310.

4. Tilvis RS, Strandberg TE, Juva K. Apolipoprotein E phenotypes, dementia and mortality in a prospective population sample. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:712-5.

5. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:98-106.

6. Wallin AK, Blennow K, Andreasen N, Minthon L. CSF biomarkers for Alzheimer's Disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21:131-8.

7. Boumenir A, Cognat E, Sabia S, Hourregue C, Lilamand M, Dugravot A, et al. CSF level of beta-amyloid peptide predicts mortality in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11:29.

8. Degerman Gunnarsson M, Ingelsson M, Blennow K, Basun H, Lannfelt L, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict nursing home placement and rapid progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8:22.

9. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology* 2010; 74:1531-7.

10. Nagga K, Wattmo C, Zhang Y, Wahlund LO, Palmqvist S. Cerebral inflammation is an underlying mechanism of early death in Alzheimer's disease: a 13-year cause-specific multivariate mortality study. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6:41.

11. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14:535-62.

12. Wattmo C, Blennow K, Hansson O. Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2020; 20:10.

13. Hertz J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis* 2010; 21:1119-28.

Lamotrigin Aurobindo

lamotrigin

Välj ett billigt alternativ!

Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

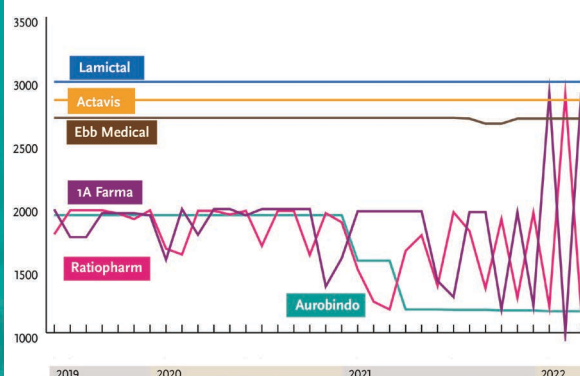
Lamotrigin Aurobindo från Orion är det mest kostnadsbesparande alternativet över tid.¹

Lamotriginläkemedel måste *väljas aktivt vid receptförskrivning* då de inte byts ut automatiskt på apotek.

1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas juni 2019–mars 2022.

Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

KOSTNADSJÄMFÖRELSE JUNI 2019 – MARS 2022
(BASERAD PÅ ÅRSKOSTNAD) LAMOTRIGIN 200 MG X 1 (200 MG/DYGN)¹



1) Priser för förpackningsstorlek 100 st. AUP
TLV prisdatabas 2019-06--2022-03, www.tlv.se

ORION PHARMA AB | BOX 85 | 182 11 DANDERYD | ORIONPHARMA.SE

ORION
PHARMA

Lamotrigin Aurobindo (lamotrigin) No3A [Rx] (F). **Epilepsi:** Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamotrigin Aurobindo ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år: Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. **Bipolär sjukdom:** Vuxna från 18 år och äldre: Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Aurobindo är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2021-10-05. För priser och ytterligare information se www.fass.se.