

Populärvetenskaplig sammanfattning:

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste orsaken till demens. Den utmärks av smygande debut och långsamt progredierande försämring av kognitiva funktioner. Sannolikt startar sjukdomsprocessen 20–30 år innan patienten får de första kliniska symtomen, som börjar smygande, och initialt märks endast lätta minnessvårigheter, som successivt blir mer uttalade. I dag söker fler talet patienter med minnesstörning tidigt med mycket lindriga symtom.

Samtidigt är det vid AD viktigt att starta farmakologisk behandling med kolinesterashämmare så tidigt i sjukdomsförloppet som möjligt för att lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. De godkända läkemedlen donepezil, rivastigmin och galantamin påverkar i första hand det kolinerga systemet. Preparatens huvudsakliga verkningsmekanism är en hämning av enzymet acetylkolinesteras (AChE), som bryter ned signalsubstansen acetylkolin (ACh), varigenom en ökad kolinerg aktivitet uppnås.

Även om en skillnad i behandlingseffekt av olika kolinesterashämmare har visats i ett stort antal studier av AD-patienter, men det finns en stor variation bland resultaten, vissa har en symptomatisk förbättring, några visar stabilisering, och en del studier visar ingen skillnad. Genetiska faktorer, ålder följsamhet och livsstil kan bland annat bidra till varierande svar hos de behandlade patienterna.

Donepezil är en av de mest kända läkemedel som selektivt, snabbt och reversibelt hämmare enzymet AChE. Behandling med donepezil orsakar en kraftig ökning av proteinuttryck av AChE i AD-patienter, som delvis kan vara ett tecken på utveckling av tolerans efter långtidsbehandling. Förbättringar med donepezil är oftast måttligt, även om en stabilisering av kognitiva och funktionella symptom kan anses vara en viktig kliniskt resultat.

En utmaning för behandling av Alzheimers sjukdom är att undersöka de långsiktiga effekterna av kolinesterashämmare behandling och att justera dosen baserat på de diagnostiska, prognostiska eller terapeutiska biomarkörer.

Vi kommer att mäta enzymerna AChE och kolinacetyltransferase (ChAT) i 50 patienter som behandlades med donepezil. ChAT ansvarar produktion av ACh och AChE bryter ned ACh. Genom behandlingen med donepezil hämmas AChE och mängd ACh kommer att öka i systemet. ACh kan inte mätas direkt och genom att mäta de ansvariga enzymerna (ChAT och AChE) kan man få indirekt information om AChs ändringar i systemet och på så sätt kunna följa upp behandlingseffekten.

Med tanke på att det inte finns någon biomarkör som kan fastställa effekt av läkemedelsbehandling under olika tids period så ger fynden i studien oss nya insikter om Alzheimers sjukdom. Studien är unik då det är den första kontrollerade randomiserade studie i sitt slag av så kallad SATS studien, och det som är så speciell med den här studien är att patienterna har följts upp i två år vilket är väldigt unik i världen. Detta kan leda till en bättre behandlings strategi för dessa patienter på ett så kostnadseffektivt sätt som möjligt, både när det gäller att ställa diagnos, anpassa dos av läkemedlet i början eller att utvärdera effekten av läkemedelsbehandling.