

Kasper Jørgensen

Skræddersyet forebyggelse af Alzheimers sygdom

Resultater fra store kliniske forsøg giver håb om, at det er muligt at mindske risikoen for Alzheimers sygdom via en målrettet, individualiseret forebyggelsesindsats.



En international ekspertgruppe skitserer i en ny artikel de mulige fremtidsperspektiver i individuelt tilpasset demensforebyggelse baseret på et koncept om klinikker for hjernesundhed.

Gennem det seneste årti er der blevet gennemført fire stort skalerede kliniske forsøg med forebyggelse af demens baseret på interventioner med henblik på mindskning og kontrol af risikofaktorer for hjertekarsygdom samt rådgivning om sund livsstil.

The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) er indtil videre det eneste af projekterne, der har haft held med at påvise en sikker og signifikant effekt på et forud defineret kognitivt effektmål. Tre andre kliniske forsøg – *the Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT)*, *the Prevention of Dementia by Intensive Vascular care (preDIVA) trial* og *the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) studie* – har fundet tendenser til at deltagere i interventionsgruppen fik et bedre kognitivt funktionsniveau end kontrolgruppen, men forskellen var ikke signifikant.

Biologiske risikofaktorer

En international ekspertgruppe, der tæller flere af de tunge navne indenfor demensforskningen, har for nylig udgivet en perspektiverende artikel, hvor de præsenterer ideer til, hvordan den indsamlede viden om risikofaktorer og



forebyggelse af Alzheimers sygdom kan omsættes til praksis.

Gruppen skelner mellem biologisk betingede risikofaktorer for Alzheimer, som man ikke kan stille ret meget op imod, overfor potentielt modificerbare risikofaktorer knyttet til livsstil og helbredsforhold. De stærkeste biologiske risikofaktorer er ophobninger af proteinfragmenterne amyloid (amyloidose) og tau (tauopati) i hjernen, men også genotyper, der involverer et eller to eksemplarer af APOE $\epsilon 4$, øger risikoen for Alzheimer betragteligt.

Kombinationen APOE $\epsilon 3+\epsilon 4$ er således associeret med næsten en fordobling af risikoen, mens den sjældnere APOE $\epsilon 4+\epsilon 4$ kombination er knyttet til en femdobling af risikoen for Alzheimers sygdom.

Håndholdt forebyggelse

Vores viden om modificerbare risikofaktorer for demens stammer primært fra en jævn strøm af befolkningsundersøgelser, der med mellemrum opsummeres i oversigtsartikler og meta-analyser. En af de mest citerede oversigter, udarbejdet af *the Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care* i 2020, oplister indtil videre ni modificerbare risikofaktorer baseret på relativt solid evidens.

Lancet-kommissionen vurderer, at det største (men langt fra det eneste) forebyggelsespotentiale formentlig ligger i indsatser målrettet afhjælpning af nedsat hørelse, lavt uddannelsesniveau samt rygning.

På baggrund af erfaringerne fra de omtalte kliniske forsøg og den foreliggende viden om risikofaktorer er det i princippet muligt at tilbyde evidensbaserede, individuelt tilpassede forebyggelsesprogrammer mod Alzheimer med fokus på livsstil og helbredsmæssige risikofaktorer. Interventionerne kan med fordel skræddersys til den enkelte patients kliniske, genetiske og biologiske karakteristika.

Tre niveauer af forebyggelse

Ekspertgruppen skelner mellem tre niveauer af forebyggelse:

Primær forebyggelse sigter mod at mindske forekomsten af Alzheimers sygdom, enten ved at påvirke sygdomsmekanismen direkte, hvis eller når en sygdomsmodificerende behandling bliver tilgængelig – eller ved at øge modstandskraften mod Alzheimer i befolkningen, allerede før der opstår tegn på sygdom.

Sekundær forebyggelse sigter mod at identificere kognitivt intakte personer, der tester positive på biomarkører for amyloid og/eller tau, og tilbyde dem behandling, der kan forsinke eller forhindre at de udvikler symptomer. Målgruppen for sekundær forebyggelse er med andre ord personer med Alzheimers sygdom i det helt tidlige stadie af sygdommen, hvor de kognitive symptomer endnu ikke er begyndt at manifestere sig.

Tertiær forebyggelse svarer til den indsats, der rutinemæssigt allerede tilbydes på de fleste demensudredningsenheder, og som sigter mod at afbøde og lindre de negative effekter af udviklingen af demenssymptomer for patienterne. Tertiær forebyggelse er således velafprøvet, hvorimod primær og sekundær forebyggelse stadig er på forsøgsstadiet.

Klinikker for hjernesundhed

Ifølge ekspertgruppen eksperimenteres der flere steder i Europa – i Geneve, Barcelona, Edinburgh og København – med udvikling af en ny generation af forebyggelsestilbud, der retter sig mod deltagere i fase 2 og 3 af igangværende kliniske forsøg med afprøvning af nye typer demensmedicin.

Tilbuddene, der etableres under navne som *dementia prevention services* eller klinikker for hjernesundhed, har trods deres forskellighed visse fællestræk. Tilbuddene fokuserer på 1) individuel risikoprofilering i forhold til demens, 2) oplysning om individuel demensrisiko til forsøgsdeltagerne, og 3) udarbejdelse og implementering af individuelle forebyggelsesplaner.



Risikoprofilering baseres bl.a. på bestemmelse af APOE-genotype, idet bl.a. det omtalte FINGER-studie fandt, at flere interventioner havde signifikant effekt netop for APOE ε4-bærere, men ikke for andre genotyper.

Tankegangen bag risikoprofilering er væsensforskellig fra den diagnostiske tilgang på demensudredningsenheder, hvor APOE-genotypebestemmelse fravælges på grund af den beskedne diagnostiske værdi.

Oplysning om demensrisiko

En præcis og etisk afbalanceret kommunikation af individuel demensrisiko er en pædagogisk udfordring. Mange ikke-fagfolk har erfaringsmæssigt svært ved at forholde sig til statistiske sandsynlighedsbegreber, ligesom det kan være notorisk vanskeligt at overskue den usikkerhed, der er forbundet med at forsøge at oversætte epidemiologisk baserede risikoestimer til sygdomsrisiko for det enkelte individ.

Med hensyn til implementering af forebyggelse tyder resultaterne fra såvel kliniske forsøg som befolkningsundersøgelser på, at interventioner bør igangsættes midt i livet, snarere end sent i livet, hvis det skal batte noget.

Alzheimer er en sygdom, hvor forebyggelsesmulighederne indtil videre tegner lysere end behandlingsmulighederne. Men man skal formentlig tænke både meget langsigtet og individuelt, hvis man vil mindske risikoen for Alzheimer.

Frisoni GB, Molinuevo JL, Altomare D, Carrera E, Barkhof F, Berkhof J, et al. Precision prevention of Alzheimer's and other dementias: Anticipating future needs in the control of risk factors and implementation of disease-modifying therapies. *Alzheimers Dement.* 2020;16(10):1457-68.

[PubMed](#)

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-46.

[PubMed](#)

Espeland MA, Carmichael O, Hayden K, Neiberg RH, Newman AB, Keller JN, et al. Long-term Impact of Weight Loss Intervention on Changes in Cognitive Function: Exploratory Analyses from the Action for Health in Diabetes Randomized Controlled Clinical Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(4):484-91.

[PubMed](#)

Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10046):797-805.

[PubMed](#)

Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function

in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(5):377-89.

[PubMed](#)

Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255-63

[PubMed](#)

Oprettet: 17. februar 2021