

ALZHEIMERIN TAUDIN KOHDENNETTU LÄÄKEHOITO

Kari Alhainen, neurologian erikoislääkäri
Muistikeskus Suinuu, Joensuu
Muistikeskus Cantti, Kuopio

Alzheimerin taudin (AT) oireenmukaiseen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä on ollut Suomessa virallisesti saatavissa vuodesta 1996 lähtien. Koliiniesteraasin estäjät ovat pikku hiljaa tulleet keskeiseksi osaksi tämän potilasryhmän kokonaisvaltaisessa hoidossa. Samalla on koko ajan kertynyt yhä lisää kliinistä tutkimustietoa näiden lääkkeiden merkityksestä käytännön potilastyössä. Kyseisistä lääkkeistä tällä hetkellä markkinoilla ovat donepetsiili (Aricept), rivastigmiini (Exelon) ja galantamiini (Reminyl). Tässä artikkelissa tarkastellaan käytettävissä olevan tutkimustiedon valossa näiden lääkkeiden tehoa potilaan oireisiin. Lisäksi esitellään loppuvuodesta 2002 Suomessakin markkinoille tullut uudentyypinen lääke, memantiini (Ebixa), kohtalaisen vaikean ja vaikean AT:n hoitoon.

Teho kognitiivisiin oireisiin

Tähän astikäytössä olleen kolmen lääkkeen virallinen indikaatio on lievän ja keskivaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito. Indikaatioalueellaan niiden teho kognitiivisiin oireisiin on osoitettu konstantisti tutkimuksesta toiseen ja tässä suhteessa näyttö niiden tehosta on kiistämätön. Tehoa kognitiivisiin oireisiin on mitattu pääasiassa ADAS-cog tehtäväsarjalla, jossa virhepisteiden määrä lisääntyy hoitamattomilla potilailla taudin lievässä vaiheessa 2-4 pistettä vuodessa ja taudin keskivaikeassa vaiheessa keskimäärin 7-12 pistettä vuodessa. Puolen vuoden hoidon jälkeen lääkehoitoa saaneet potilaat (lievä-keskivaikea AT) ovat usein keskimäärin 3 pistettä lähtötasoa paremmin suoriutuvia ja ero lumelääkettä saaneisiin on parhaimmillaan noin 5 pistettä. Yksittäisistä tehtäväsarjaan liittyvistä kognitiivista toiminnoista kohentuvat eniten orientaatio, kielelliset toiminnot, tarkkaavuus ja praktiset toiminnot. Sen sijaan vaikutus uuden oppimiseen ja muistitoimintoihin ovat vähäiset eli näitä lääkkeitä ei voi luonnehtia muistilääkkeiksi. Kuitenkin edellä mainittujen kognitiivisten toimintojen koheneminen yhdessä vireystason parantumisen kanssa heijastuu myös potilaiden päivittäiseen toimintakykyyn. Noin 80% potilaista kognitiiviset toiminnot joko kohentuvat tai potilaan tila stabiloituu 6-12 kk ajaksi. Kuvassa 1 on kuvattu kullakin lääkkeellä teho kognitiivisiin oireisiin 12 kuukauden seuranta tutkimuksissa.

Osalla potilaista teho on erittäin hyvä ja pitkäkestoinen. Esimerkiksi galantamiinilla tehdyssä pitkäaikaisseuranassa todettiin vielä kolmen vuoden hoidon jälkeen 17% potilaista olevan kognitioltaan lähtötasolla tai sitä parempia. Omasta praktiikastani löytyy potilaita, joiden kognitio on säilynyt vähintään lähtötasolla jo miltei viisi vuotta.

Yhteistä näille potilaille on se, että diagnoosi on tehty ja hoito aloitettu taudin hyvin varhaisessa vaiheessa (vaikeusaste CDR 0,5). Myös pitkäaikaisseurannat osoittavat sen, että lääkehoidon teho säilyy sitä paremmin mitä varhaisemmin hoito aloitetaan. Toisaalta tutkimukset ja käytännön kokemukset osoittavat, että hoidon aloitus kannattaa myös taudin myöhäisessä vaiheessa. Kaikilla kolmella lääkkeellä on osoitettu selvä teho kognitiivisiin oireisiin myös AT:n vaikeassa vaiheessa (MMSE alle 12, CDR 2-3, GDS \geq 5). Teho aktiivilääkehoitoa saaneilla on ollut jopa 8 pistettä parempi kuin plasebopotilailla ½ vuoden hoidon aikana.

Julkaistujen seurantalukemusten mukaan kohdennettu lääkehoito näyttää myös hidastavan taudin kognitiivisten oireiden etenemistä. Esimerkiksi kolmen vuoden seurannassa galantamiinilla hoidetut potilaat ovat saavuttaneet ADAS-cog mittarilla 18 kuukauden hyödyn verrattuna plasebopotilaiden odotettuun taudinkulkuun verrattuna (laskettu hyväksikäyttäen ns. Sternin ekvaatiomenetelmää) (kuva 2.)

Teho käytösoireisiin

Kaikilla kolmella valmisteella on osoitettu selkeä teho myös keskeisiin Alzheimerin taudin käytösoireisiin. Galantamiinin on osoitettu myös lykkäävän käytösoireiden ilmaantumista myöhäisemmäksi niillä potilailla, joilla käytösoireita ole vielä esiintynyt. Käytösoireita esiintyy taudin jossakin vaiheessa yhdeksällä potilaalla kymmenestä. Yleisimpiä ovat apatia, depressio, ahdistuneisuus ja pidemmälle edenneessä taudissa psykoottiset oireet kuten hallusinaatiot, deluusiot, agitaatio ja aggressiivisuus.

Lääkehoidon teholla käytösoireisiin on keskeinen merkitys hoitavan omaisen jaksamisen ja ennenaikaisien laitoshoidon eston kannalta. Vaikeiden käytösoireiden ilmaantuminen on näet kaikkein tärkein ennen aikaista laitoshoidoa ennakoiva tekijä ja siihen liittyy myös hoitavan omaisen uupuminen.

Kohdennetulla lääkehoidolla on osoitettu olevan vaikeita käytösoireita lievittävä vaikutus myös laitoshoitopotilailla. Esimerkiksi rivastigmiini vähensi erittäin merkittävästi miltei kaikkia NPI-kyselyyn liittyviä käytösoireita vanhainkotipotilailla 6 kk:n hoidon aikana. Hoitovaste oli erittäin pitkään kestävä, sillä ne potilaat joiden käytösoireet lievittyivät ensimmäisen ½ vuoden aikana olivat kyseisten käytösoireiden suhteen vähemmän oireilevia vielä kahdenkin vuoden

kuluttua verrattuna tilanteeseen ennen lääkehoidon aloitusta. Tärkeää on huomata myös, että näiden vaikeasti oireilevien potilaiden muuta psykiatrista hoitoa voitiin vähentää merkittävästi. Psykiatrista hoitoa voitiin lopettaa tai annosta vähentää 44% potilaista. Vastaavat luvut anksiolyyttien ja depressiolääkkeiden osalta olivat 39 % ja 35 %.

Teho kotona selviytymisen kannalta

Kotona selviytymisen kannalta käytösoireiden kontrolloinnin lisäksi tärkeää on kohdennetun lääkehoidon vaikutus potilaan päivittäiseen toimintakykyyn ja omaisen jaksamiseen. Viimeksi mainittu liittyy myös siihen kuinka paljon potilas tarvitsee kotona suoranaista konkreettista apua tai ohjausta päivittäistoiminnoissa. Kaikki kolme koliinisteraasin estäjää kohentavat merkittävästi potilaan kykyä selviytyä arkiaskareista. Erilaisilla päivittäisen toimintakyvyn mittareilla on todettu vielä vuodenkin kuluttua lääkehoidon aloittamisesta potilaan selviytyvän paremmin esimerkiksi aterioinnista, liikkumisesta kotona ja kodin ympäristössä, hygienian hoidosta, kirjoittamisesta, pukeutumisesta, kodin koneiden käytöstä (esimerkiksi puhelimen ja liedin käyttö) sekä henkilökohtaisten tavaroiden käytöstä ja huollosta. Galantamiinilla hoidettujen potilaiden omaiset käyttivät 6 kk lääkehoidon jälkeen keskimäärin yhden tunnin vuorokaudessa vähemmän potilaan suoranaiseen hoitoon ja auttamiseen kuin plaseboa saaneiden potilaiden omaiset. Teho tässä suhteessa säilyi vähintään samanlaisena vuodenkin hoidon jälkeen. Omaisen jaksamisen kannalta on erittäin arvokasta, että lääkehoidon ansiosta hän saa omaa aikaa keskimäärin yhden työpäivän verran (7 h) enemmän viikossa verrattuna tilanteeseen ilman lääkettä.

Näyttöön perustuva teho

Koliinisteraasin estäjät ovat tehokkaita lääkkeitä Alzheimerin taudin oireiden hoidossa. Ne lievittävät taudin kognitiivisia oireita ja käytösoireita. Ne parantavat potilaan päivittäistä toimintakykyä ja vaikuttavat suotuisasti hoitavan omaisen jaksamiseen. Varhaisella lääkehoidon aloituksella näyttää olevan taudin kulkua hidastava vaikutus. Toistaiseksi ei ole näyttöä niiden vaikutuksesta potilaiden elinikään. Käytettävissä olevan tiedon perusteella ne suovat potilaalle mahdollisuuden selviytyä kotona pitempään, jolloin laitoshoidon tarve vähenee ja sen kesto lyhentyy. Esimerkiksi donepetsiililla hoidettujen potilaiden laitoshoidon joutumista pystyttiin hiljattain esitettyssä yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa lykkäämään kahdella vuodella.

Lääkehoidon tehoa kuvataan usein ns. NNT-lukuina (Numbers Needed to Treat). Kliinisesti merkittävän positiivisen symptomaattisen hoitovasteen saamiseksi kognitiivisten oireiden osalta 6 kk hoidon jälkeen NNT-luvut ovat parhaimmillaan olleet donepetsiilin ja galantamiinin osalta 4-5 ja kliinisesti merkittävän muutoksen aikaansaamiseksi potilaan kokonaisvaltaisessa arviossa (CIBIC-PLUS) vastaavat luvut ovat olleet 4-6 (taulukko 1). Eri hoitojen tehon vertailu (kuva 3) osoittaa, että NNT-luvuilla mitattuna Alzheimerin taudin lääkehoito on erittäin tehokasta. Siksi koliiniesteraasin estäjä kannattaa aloittaa potilaalle aina, kun Alzheimerin tauti diagnoosi tehdään, jos hoidolle ei ole olemassa selkeitä vasta-aiheita. Hoito on tehokasta taudin kaikissa vaiheissa, mutta pyrkimys varhaiseen diagnoosiin ja aikaiseen hoidon aloitukseen antaa parhaan ja pitkäkestoisimman tehon.

Tähän asti on julkaistu vain kaksi näyttöön perustuvaa (evidence based medicine, EBM) katsausta koliiniesteraasin estäjien tehosta AT:n oireiden hoidossa. American Academy of Neurology'n EBM-pohjaisessa konsensuslausumassa (Doody ym. 2001) galantamiini oli ainoa AT-lääke, jonka teho katsottiin toteen näytetyksi kaikilla neljällä keskeisellä tehon mittarilla. Myös Britanniassa tehdyssä EBM-katsauksessa (Clegg ym. 2001) galantamiinin teho oli laaja-alaisin. Kummankin näytönastekatsauksen tulokset on tiivistetty taulukkoihin 2. ja 3. Kyseisten katsausten pohjana olivat heinäkuuhun 2000 mennessä julkaistut EBM-kriteerit täyttävät tutkimukset. Kun huomioidaan niiden jälkeen ilmestyneet tutkimukset, voidaan todeta kaikkien kolmen koliiniesteraasin estäjien tehoavan kaikkiin neljään keskeiseen taulukoissa esitettyihin tehon mittareihin.

Taulukko 1. Hyvin toteutettujen lääketutkimusten mukaiset koliiniesteraasin estäjien NNT-luvut parhaimmillaan kliinisesti merkittävälle kognitiivisen tilan ja yleistilan paranemiselle 6 kk:n hoidon aikana.

Lääke	Kognitio	Yleistila
	<u>ADAS-cog \geq 4 p</u>	<u>CIBIC</u>
	NNT	NNT
Donepetsiili	4	4
Rivastigmiini	12.5	6
Galantamiini		5
		6

Taulukko 2. Koliiniesteraasin estäjien kliininen teho yhdysvaltalaisen näytönastekatsauksen mukaan, American Academy of Neurology 2001 (Doody ym. 2001)

	Kognitio	Päivittäinen toimintakyky	Globaalimittari	Käyttöoireet
Donepetsiili	+	0	+	0
Rivastigmiini	+	+	+	0
Galantamiini	+	+	+	+

+ = teho näytetty toteen

0 = tehosta ei riittävää näyttöä

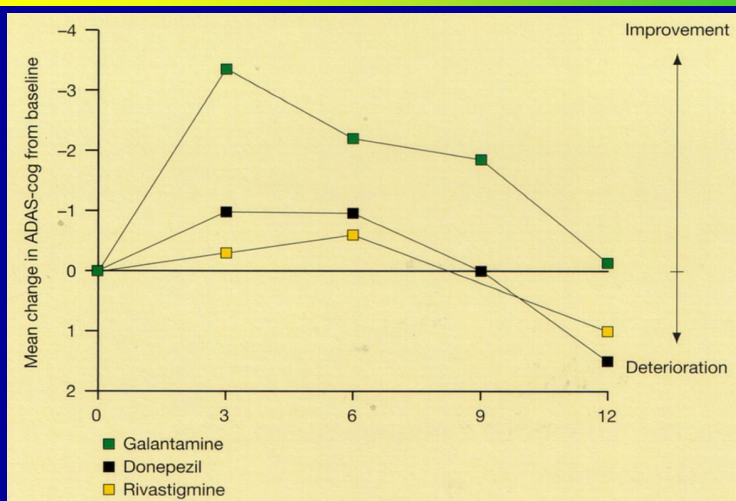
Taulukko 3. Koliiniesteraasin estäjien kliininen teho brittiläisen näytönastekatsauksen mukaan (Clegg A ym., 2001)

	Kognitio	Päivittäinen toimintakyky	Globaalimittari	Käyttöoireet
Donepetsiili	+	0	+	0
Rivastigmiini	0	0	+	0
Galantamiini	+	+	+	0

+ = teho näytetty toteen

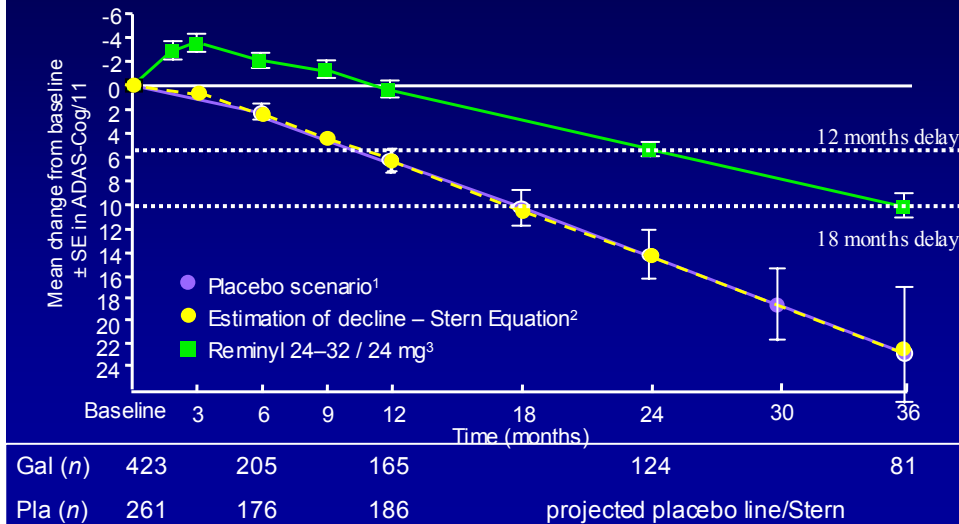
0 = tehosta ei riittävää näyttöä

Avoimet jatkotutkimukset 12kk Galantamiini, donepetsiili & rivastigmiini



Kuva 1. Teho kognitiivisiin oireisiin (ADAS-cog) 12 kk kestoisissa avoimissa jatkotutkimuksissa

Long-term data: change from baseline in ADAS-Cog/11 scores



Kuva 2. Galantamiinin teho kognitiivisiin oireisiin kolmen vuoden seurannassa verrattuna projisoituihin plasebopotilaisiin (projisointi 12 kk eteenpäin).

NNT – AD interventions vs others

Condition	Intervention	Prevented event	Follow-up	NNT
Acute MI	Propranolol	MI	–	400
Diastolic b.p. 90–109 mmHg	Antihypertensive drugs	Death, stroke, MI	5.5 years	128
Atrial fibrillation	Warfarin	Stroke	–	29
Acute MI	Streptokinase/ aspirin	Death	5 weeks 2 years	24 19
Schizophrenia	chlorpromazine	Global improvement	–	7
Mild–moderate AD	Reminyl	ADAS-Cog decline (4 points)	6 months	5
Aggression in elderly demented	Risperdal	Aggression	12 weeks	4

NNT = numbers needed to treat

Kuva 3. Erialaisten lääkehoitojen NNT-lukuja Cochrane Databasen perusteella.

MEMANTIINI

Memantiini on vaikutusmekanismiltaan uudentyypinen lääkeaine Alzheimerin taudin oireenmukaiseen hoitoon. Se on saanut Lääkelaitokselta myyntiluvan kohtalaisen vaikean ja vaikean Alzheimerin taudin (AT) hoitoon ja sen odotetaan tulevan apteekkimyyntiin syyskuun lopussa 2002.

Rappeuttavissa aivosairauksissa solukuoleman ajatellaan liittyvän kiihdyttävien välittäjäaineiden, kuten glutamaatin, runsaaseen vapautumiseen. Tämän NMDA-reseptoreiden kautta välittyvän ns. eksitotoksisen vaikutuksen otaksutaan nopeuttavan aivosolujen tuhoutumista Alzheimerin taudissa ja myös muissa demensioissa.

Memantiini sitoutuu kyseisiin NMDA-reseptoreihin ja se säätelee niissä glutamaatin välityksellä tapahtuvaa hermosolujen viestintää ja estää ylimääräisen kalsiumin sisään virtausta soluihin suojaten siten hermosoluja ennenaikaiselta solukuolemalta

Memantiinia (10 mg vrk:ssa) on tutkittu vaikean sekä AT- että aivoverenkiertoperäisen dementian (VaD) hoidossa ja sen todettiin kohentavan potilaiden tilaa kliinisesti merkittävästi, kun sitä arvioitiin yleisvointia mittaavalla asteikolla lumelääkkeeseen verrattuna. Lisäksi sen havaittiin vähentävän hoivan tarvetta ja kohentavan yleistä toimintakykyä lumelääkkeeseen verrattuna (Winblad & Poritis 1999).

Tuoreessa amerikkalaisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa memantiinin (20 mg/vrk) todettiin kohentavan potilaiden päivittäistä toimintakykyä ja vähentävän käytösoireita lumelääkkeeseen verrattuna kohtalaisen vaikeassa ja vaikeassa AT:ssa. Lisäksi sen todettiin kohentavan myös potilaiden älyllistä toimintakykyä verrattuna lumelääkkeeseen puolen vuoden hoidon aikana (Riesberg ym 2002).

Memantiinin on todettu olevan erittäin hyvin siedetty, haittavaikutuksia on ollut jopa vähemmän kuin lumelääkkeellä (Riesberg ym. 2002). Yleisimmät memantiiniin liitetyt haitat ovat olleet huimaus ja päänsärky. Suositeltu hoitoannos ylläpito-hoidossa on 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna.

Käytännössä memantiini on osoittautunut turvalliseksi, sillä Saksassa memantiinista on dementian hoidossa jo yli miljoonan potilashoitopäivän seurantatieto eikä yllättäviä haittoja ole tullut esille.

Suomessa virallinen hoitoaihe on kohtalaisen vaikean ja vaikean AT:n hoito. Tässä potilasryhmässä memantiini on ainoa lääke, jolla on virallisesti kyseinen hoitoaihe. Potilastutkimukset lääkkeen tehosta lievässä ja keskivaikeassa AT:ssa ovat vielä kesken. Sen sijaan aivan äsken julkaistiin kaksoissokkotutkimus memantiinin käytöstä aivoverenkiertoperäisen dementian hoidossa (Orgogozo ym. 2002), jossa sen havaittiin kohentavan potilaiden älyllistä suorituskykyä lumelääkkeeseen verrattuna. Lisäksi memantiinilla oli suotuisa vaikutus yleiseen toimintakykyyn ja käytösoireisiin.

Memantiini on uusi vaihtoehto AT-potilaiden hoidossa siinä vaiheessa, kun potilaan sairaus on edennyt jo kohtalaisen vaikeaan vaiheeseen eikä aiemmin käytetystä lääkehoidosta näytä olevan enää apua. Kuitenkin alustavien tutkimustulosten mukaan sitä voidaan käyttää yhdessä myös muiden jo käytössä olevien Alzheimer-lääkkeiden (esimerkiksi Reminyl, Aricept ja Exelon) kanssa ilman yhteisvaikutusten riskiä. Koska memantiinilla ja "vanhemilla" Alzheimer-lääkkeillä on eri vaikutusmekanismi, niin niiden yhteiskäytöllä odotetaan saatavan enemmän hyötyä Alzheimer-potilaiden oireiden hoidossa. Tätä asiaa selvittävät tutkimukset ovat vielä kuitenkin kesken. Esteitä näiden lääkkeiden yhteiskäytölle ei kuitenkaan ole lääkkeiden ominaisuudet tuntevan erikoislääkärin valvonnassa.

Keskivaikeaa dementiaa sairastavista yli puolet ja vaikeaa dementiaa sairastavista valtaosa on laitoshoidossa. Yli 75% dementiapotilaiden hoitokustannuksista syntyykin taudin vaikeassa vaiheessa. Koska memantiini kohentaa potilaiden toimintakykyä vielä taudin vaikeassakin vaiheessa, se tarjoaa mahdollisuuden huomattaviin kustannussäästöihin yllä mainitun amerikkalaisen tutkimuksen perusteella. Sillä hoidetun potilaan omaisen (tai laitoksessa olevan potilaan hoitajan) hoitoon käyttämä aika vähenee keskimäärin 1,7 h/vrk. Eli viikossa potilaan hoidossa kotona (tai laitoksessa) säästetään 1,5 työpäivän verran aikaa. Jos potilas on vielä kotihoidossa, niin häntä hoitava omainen saa "omaa aikaa" lisää noin 12 h/viikko. Tällä on olennainen merkitys sille, että omainen jaksaa hoitaa läheistään aiempaa pitempään kotona (yleisin syy potilaan laitoshoidon joutumiselle on hoitavan omaisen uupuminen). Samoin hoito memantiinilla tuottaa kustannussäästöjä myös laitoshoidossa, koska potilas tarvitsee edellä mainitun verran vähemmän hoitajan apua ja tämä aika on käytettävissä muiden potilaiden hoitoon. Kyseisen tutkimuksen mukaan lääkehoidolla säästetään vaikean Alzheimerin taudin hoidossa noin 1.100 euroa/kk verrattuna lumelääkehoitoon (13.200 euroa/v/potilas). Hoidon tehon on osoitettu säilyvän toistaiseksi ainakin vuoden ajan. Aktiivisen lääkehoidon osoitettiin jatkavan tässä vaikeassa potilasryhmässä myös kotona

selviytymistä. Memantiinilla hoidettujen potilaiden riski joutua laitoshoitoon tutkimuksen aikana oli vain 20% siitä mitä se oli lumelääkettä saaneilla.

Memantiinihoidon kustannukset ovat samaa luokkaa muiden Alzheimer-lääkkeiden kanssa. Kuitenkin memantiinin korvattavuus ja sen mahdolliset edellytykset odottavat vielä KELA:n päätöstä (tammikuu 2003).

Kirjallisuutta:

Clegg A, Bryant J, Nicholson L et al. Clinical cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* , 2001; 5(1):1-137.

Doody RS, Stevens JC, Beck RN et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology). *Neurology* 2001; 56:1154-1166.

Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: Results of the 9M-Best Study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14:135-46.

Riesberg B, Stoeffler A, Ferris S et al. A placebo-controlled study of memantine in advanced Alzheimer's disease. Abstract presented at the 8th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, July 20-25, Stockholm, Sweden.

Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stöffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. *Stroke*, 2002;33:1843-1839.