

Taulukko 1. Alzheimerin taudin arvioinnissa käytettyjä mittareita.

ADAS-Cog (Alzheimer's disease Assessment Scale)	MMSE (Mini Mental State Examination)	CIBIC-Plus Clinician's Interview-Based Impression of Change scale	PDS The Progressive Deterioration Scale	ADCS-ADL Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living	DAD Disability Assessment for Dementia Scale.	Neuropsychiatric Inventory (NPI)
Mittaa mm. kielellisiä kykyjä, ohjeiden seuraamista, sanojen löytymistä ja tunnistamista.	Mittaa mm. orientaatiota, mieleen-palauttamista ja kielellisiä kykyjä.	Mittaa yleistä toimintakykyä, kongnitiivista tasoa, käyttäytymistä ja päivittäisistä toimista suoriutumista. Tiedot antaa potilas tai omainen.	Mittaa päivittäistä suoriutumista omaisen tai hoitajan antamien tietojen mukaan.	Spesifinen Alzheimerin taudin päivittäisien toimien mittari.	Mittaa päivittäisiä perustaitoja sekä välineellisiä taitoja, kuten aloitekykyä, suunnittelua ja järjestelykykyä.	Mittaa käytöshäiriöitä, kuten harhoja, harhaluuloja, agitaatiota, aggressiota, masennusta, ahdistuneisuutta ja ärtyvyyttä.
Asteikko on 0-70, korkea arvo merkitsee alentunutta suoritusta. Neljän pisteen muutosta pidetään merkitseväenä.	Asteikko on 30 – 0, pistemäärä laskee taudin edetessä.	Kaikki potilaat saavat neljä pistettä lähtötilanteessa, mittari arvio potilaita asteikolla 1-7 suhteutettuna lähtötilanteeseen. 1 merkitsee selvää kohenemista ja 7 selvää huononemista verrattuna lähtötilanteeseen.	Asteikko on 1-100 ja pisteet laskevat, kun sairaus etenee.	Näissä tutkimuksissa sai arvot 0 -78, pisteiden lasku merkitsee tilan huononemista.	Asteikko on 0 – 100. Pisteiden lasku merkitsee taudin etenemistä.	Asteikko on 0 - 120. Pisteiden lasku merkitsee tilan kohenemista.

21.1.2005

NAK 1

Näytön aste = A

Osalla potilaista asetyylikoliinesteraasinestäjillä (AKE) on kognitiivista suorituskykyä ja yleistilaa kohentava vaikutus lievässä ja keskivaikeassa Alzheimerin taudissa vähintään puolen vuoden ajan (A).

Systemaattinen katsaus rivastigmiinin tehosta ja turvallisuudesta Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (1). Haku kattaa aikavälin 1966 – elokuu 2000. Haku tehtiin mm. seuraavista tietokannoista: Medline, Embase, PsycINFO, Cinahl ja Lilacs. Hakutermit mainittiin. Kaikkien löydettyjen tutkimusten referenssit tarkistettiin ja lääketeollisuudelta pyydettiin lisäinformaatiota. Mukaan otettiin kaikki kaksoissokkoutetut, satunnaistetut, kaltaistetut ja lumekontrolloidut tutkimukset, joissa Alzheimer-potilaita oli hoidettu rivastigmiinilla yli kaksi viikkoa. Kahdeksan tutkimusta (3450 potilasta) täytti kriteerit, seitsemän sisällytettiin meta-analyysiin. Tutkimusten kesto oli 9 – 26 viikkoa. Potilaiden ikä vaihteli 68 – 75 vuoden välillä, naisia oli 56 – 61 %. 17 % lumeryhmän ja rivastigmiini 1 – 4 mg/vrk:ssa ryhmän potilaista keskeytti tutkimuksen. Korkeammalla annoksella (6 – 12 mg/vrk) keskeytysprosentti oli 35. Diagnoosi perustui DSM IV tai National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and Related Disorders Association-kriteereihin. Yksi henkilö arvioi tutkimusten laadun käyttäen Cochrane-kriteeristöä. Mukaan otetuista tutkimuksista kolme oli faasin II ja neljä faasin III tutkimuksia. Käytettäessä rivastigmiinia korkeilla annoksilla (6 – 12 mg/vrk) lääkitysryhmässä ADAS-Cog-pisteiden (taulukko 1) keskiarvo (WMD) oli 2,1 pistettä vähemmän kuin lumeryhmässä (95 % CI -2,6 – -1,5). Päivittäisissä toimissa PDS-mittarilla WMD lääkitysryhmässä oli 2,2 parempi kuin lumeryhmässä (95 % CI 3,2 – 1,1) 26 viikon kohdalla. MMSE-testissä lumeryhmällä oli 0,8 pistettä (painotettu keskiarvo, CI 95 % -1,1 - -0,5) vähemmän 26 viikon kohdalla. Vaikeaksi luokitellun dementian määrä väheni hoidetuilla potilailla 26 viikon kohdalla (55 % vs. 59 %, OR 0,78, 95% CI 0,64 – 0,94). Pienillä annoksilla (alle 4 mg/vrk) tulokset olivat samansuuntaisia mutta merkittäviä vain kognitiivisen funktion osalta.
Laatu: Hyvä
Sovellettavuus: Hyvä

Systemaattinen katsaus galantamiinin tehosta sekä tehoon vaikuttavista tekijöistä mahdollisesti tai todennäköisesti Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (2). Haku kattaa vuodet 1966 – elokuu 2004. Hakuun tehtiin mm. seuraavista tietokannoista: Medline, Embase, PsycINFO, Cinahl ja Lilacs. Hakutermit mainittiin. Kaikkien löydettyjen tutkimusten referenssit tarkistettiin ja lääketeollisuudelta pyydettiin lisäinformaatiota. Mukaan otettiin kaikki kaksoissokkoutetut, satunnaistetut, kaltaistetut ja lumekontrolloidut tutkimukset, joissa Alzheimer-potilaita oli hoidettu galantamiinilla yli neljä viikkoa. Seitsemän tutkimusta (3777 potilasta) täytti kriteerit. Kaksi henkilöä osallistui tutkimusten laadun arviointiin käyttäen Cochrane-kriteeristöä. Hoidon kesto oli 12 – 29 viikkoa, 26 viikkoa oli yleisin aika. Potilasmäärä tutkimuksissa vaihteli 95 – 978. Suurin osa otti mukaan lieviä tai keskivaikeita tautimuotoja, ylärajana käytettiin MMSE-arvoa 22 - 25 ja alarajana 10 -12. 20- 31 % potilaista keskeytti tutkimuksen.

Tulokset ITT-analyyseistä:

Ylestila (CIBIC-Plus)

Kolmen kuukauden kohdalla saatiin merkitsevä teho annoksilla **18 mg**/vrk (OR 2,4, 95 % CI 1,2 – 5,0) ja **36 mg**/vrk, (OR 2,7, 95 % CI 1,2 – 6,2).

Kuuden kuukauden kohdalla tilastollisesti merkitsevä teho saatiin annoksilla **16 mg**/vrk (OR 2,0, 95 % CI 1,4 – 2,9) sekä **24 mg** /vrk (OR 1,9, 95 % CI 1,6 – 2,3) ja **32 mg** /vrk (OR 1,8, 95 % CI 1,3 – 2,4).

ADAS-cog

Kolmen kuukauden kohdalla kaikki annokset tuottivat merkittävän tehon.

18 mg /vrk OR 1,7 (95 % CI 0,2 – 3,6)	24 mg OR 3,0 (95 % CI 0,8 – 5,2)	24 – 32 mg OR 1,7 (95 % CI 0,6 – 2,8)	36 mg OR 2,3 (95 % CI 0,4 – 4,2)
--	---	--	---

Kuuden kuukauden kohdalla kaikilla annoksilla saatiin merkittävä tulos

8 mg /vrk OR 1,3, (95 % CI 0,03 – 2,6)	16 mg OR 3,1 (95 % CI 2,1 – 4,1)	24 mg OR 3,1 95 % CI 2,6 – 3,7)	32 mg OR 3,3 (95 % CI 2,4 – 4,1)	36 mg /vrk OR 2,7 (95 % CI 1,9 – 4,0).
---	---	--	---	---

Laatu: Hyvä

Sovellettavuus: Hyvä

Systemaattinen katsaus donepetsiilin vaikutuksesta Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hyvinvointiin (3). Haku kattaa vuodet 1966 – lokakuu 2002. Hakuun tehtiin mm. seuraavista tietokannoista: Medline, Embase, PsycINFO, Cinahl ja Lilacs. Hakutermit mainittiin. Kaikkien löydettyjen tutkimusten referenssit tarkistettiin ja lääketeollisuuteen otettiin yhteyttä.

Mukaan otettiin kaikki kaksoissokkoutetut, satunnaistetut, ja lumekontrolloidut tutkimukset, joissa lievää, keskivaikeata tai vaikeata Alzheimerin – tautia sairastavia potilaita oli hoidettu donepetsiilillä.

16 tutkimusta (4365 potilasta) täytti kriteerit.

Diagnoosin perustana oli ICD-10, DSM IV tai National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and Related Disorders Association-kriteeristö.

Yksi henkilö arvioi tutkimusten laadun käyttäen Cochrane- ja Jadad - kriteeristöjä.

Tutkimuksen keskeyttäneiden määrä oli n. 20 % ja se oli yhteneväinen hoito –ja kontrolliryhmissä.

Tulokset:

Kaikki tulokset olivat merkittäviä, $p \leq 0,006$.

Ylestila (CIBIC-Plus)

Kolmen kuukauden kohdalla todettiin positiivinen muutos molemmilla annoksilla, 5 mg/vrk (OR 2,1, 95 % CI 1,25 – 3,35) ja 10 mg/vrk, (OR 2,7, 95 % CI 1,64 – 4,46).

Analyysi kuuden kuukauden kohdalla osoitti myös muutoksen molemmilla annoksilla. 5 mg/vrk (OR 2,38 95 % CI 1,78 – 3,19) sekä 10 mg /vrk (OR 2,18 95 % CI 1,53 – 3,11).

ADAS-cog

Kolmen kuukauden kohdalla molemmilla annoksilla saatiin muutos mitattuna painotetun keskiarvon muutoksena. 5 mg/vrk (WMD -2,15, 95 % CI -2,69 – -1,61) ja 10 mg (WMD – 2,51, 95 % CI -3,11 – -1,92).

Kuuden kuukauden kohdalla saatiin myös merkittävä tulos. 5 mg/vrk (WMD - 2,02, 95 % CI -2,77 – -1,26) ja 10 mg (WMD -2,92, 95 % CI -3,74 – -2,10).

MMSE

Kolmen kuukauden kohdalla pienemmällä annoksella WMD-muutos oli 1,08, 95 % CI 0,61 – 1,54 ja suuremmalla 1,27, 95 % CI 0,88 – 1,66.

Kuuden kuukauden kohdalla kohdalla pienemmällä annoksella WMD-muutos oli 1,44, 95 % CI 0,64 – 2,24 ja suuremmalla 1,50 95 % CI 0,97 – 2,04.

52 viikon kohdalla WMD-muutos annoksella 10 mg oli 1,84, 95 % CI 0,53 – 3,15.

Laatu: hyvä

Sovellettavuus: Hyvä

Referenssit:

1. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.
2. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub2
3. Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.:CD001190.DOI: 10.1002/14651858.CD001190.