

S U O M E N

Lääkärilehti

F I N L A N D S L Ä K Ä R T I D N I N G

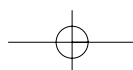
Eripainos Suomen Lääkärilehdestä 15/15.4.2005, s. 1678-1684

Harkintaa Alzheimerin taudin lääkehoitoon

ROHTO-KESKUS



LÄÄKEHOIDON
KEHITTÄMISKESKUS
R O H T O



Toimittaneet: Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

Harkintaa Alzheimerin taudin lääkehoitoon

ROHTO-KESKUS

Kelan korvaamia dementiaalääkkeitä käytti viime vuonna jo yli 20 000 potilasta. ROHTO-keskuksen arvioissa tarkastellaan näiden lääkkeiden käytön aloittamista ja lopettamista, näyttöön perustuvaa tehoa sekä haittavaikutuksia. Lisäksi tarkastellaan kyseisten lääkeaineiden farmakologiaa.

Dementiaalääkkeitä kulutetaan Suomessa enemmän kuin muissa Pohjoismaissa (kuvio 1). Vuonna 2004 näiden lääkkeiden kustannuksista sai korvausta 20 400 potilasta ja keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset olivat 1 216 euroa vuodessa. Käyttäjää on todellisuudessa enemmän, koska Kelan rekisteriin tulee tieto vain niistä potilaista, jotka ovat saaneet lääkityksestään korvausta sairausvakuutuksesta.

Suomessa ei ole Alzheimerin taudin hoitosuosituksia, ja hoitolinjoissa on ollut vaihtelevia käytäntöjä. Erityisesti on kaivattu selkeyttä hoidon aloittamiseen ja lopettamiseen. Kansainväliset suositukset kannattavat pääsääntöisesti aktiivista lääkityksen aloittamista. Eräät viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin kyseenalaistaneet lääkityksen vaikuttavuuden. Lääkitys tehoa vain osalla potilaista ja potilaskohtaiset kustannukset ovat suuret. Tehottomaksi osoittautuneen lääkityksen lopetus koetaan usein ongelmalliseksi. Sen lisäksi viranomaiset ovat kiinnittäneet huomiota vakaviin haittoihin, joita galantamiini mahdollisesti aiheuttaa lievää kognitiivista häiriötä sairastavilla

ROHTO-keskuksen arvio Alzheimerin taudin lääkkeistä.

Näytön aste:

Osalla potilaista asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjillä on kognitiivista suorituskykyä ja yleistilaa kohentava vaikutus lievässä ja keskivaikeassa Alzheimerin taudissa vähintään puolen vuoden ajan (A). Donepetsiilillä teho ilmeisesti säilyy ainakin vuoden ajan (B).

Tila tasaantuu tai kohenee 15:llä sadasta (NNT 7) ja todennäköisesti arjen toiminnoissa näkyvän kognitiivisen hyödyn AKE-lääkkeistä saa noin 10 potilasta sadasta 3-6 kuukauden ajaksi (NNT 10) (B).

Memantiini vaikuttaa positiivisesti yleistilaan, kognitioon ja päivittäiseen toimintakykyyn keskivaikeassa ja vaikeassa Alzheimerin taudissa (B).

Käytännössä:

Vielä ei ole tiedossa, minkä tyyppiset potilaat hyötyvät hoidosta.

Kun lievä tai keskivaikea Alzheimerin tauti on diagnosoitu, harkitaan AKE-lääkityksen aloittamista niille potilaille, joilla hoidon toteutus onnistuu. Mahdolliset haittavaikutukset on punnittava tarkoin lääkitystä aloitettaessa, varsinkin jos potilaalla on tiedossa oleva kardiovaskulaarisairaus, sydämen johtumishäiriö tai johtumiseen vaikuttavia lääkkeitä. Haittavaikutuksista on keskusteltava potilaan ja/tai omaisen kanssa.

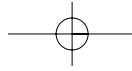
Lääkityksen tehoa seurataan aluksi 3-6 kuukautta. Jos lääke tehoaa, seuraava arvio tehdään puolen vuoden kuluttua. Yleisin tehon merkki on potilaan tilan säilyminen ennallaan. Lääkehoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaan selviytyminen arkitoiminnoista pysyy vakaana, vaikka MMSE-pisteet heikentyisivät.

Memantiinin aloitusta kannattaa harkita yksilöllisesti niille potilaille, joiden hoidossa voidaan olettaa saavutettavan toiminnallista hyötyä. Myös omaisen tai hoitohenkilökunnan tehtävän helpottuminen vaikuttavat lääkkeen tarpeen arviointiin.

Jos osoitettavaa tehoa ei saada tai lääkkeestä ei enää ole hyötyä, lääkitys lopetetaan ja tilanne tarkistetaan kuukausi lopettamisen jälkeen.

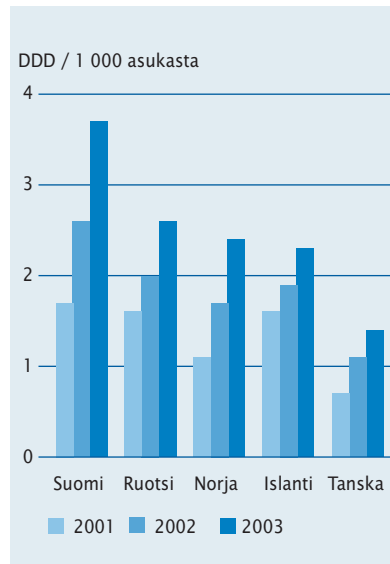
Arvion näytön asteet on luokiteltu neliportaisella asteikolla Käypä hoito -suositusten periaatteita noudattaen (www.kaypahoito.fi). A merkitsee vahvaa, B kohtalaista ja C niukkaa tutkimusnäyttöä. D merkitsee, että tutkimusnäyttöä ei ole.

Lääkearviot päivitetään säännöllisesti. Viimeinen versio sekä arvion pohjana olevat julkaisutiivistelmät löytyvät osoitteesta www.rohto.fi.



potilailla (www.nam.fi). Tämä asettaa klinikon uuteen tilanteeseen pohdittaessa hoidon turvallisuutta.

Alzheimerin taudin lääkitykseen liittyy vaikeita eettisiä ja priorisointiin liittyviä kysymyksiä. Iso-Britannian National Institute for Clinical Excellence (NICE) (www.nice.org.uk) valmistelee parhaillaan arviota Alzheimerin taudin lääkityksen käytöstä. Alustava, tammikuussa 2005 julkaistu versio ei suosittele asetyylikoliiniesteraasin estäjien käyttöä lievän tai keskivaikean Alzheimerin taudin hoidossa eikä memantiinin käyttöä keskivaikean tai vaikean muodon hoidossa. Jos potilaalla jo on lääkitys, sitä jatketaan, kunnes lopettaminen katsotaan aiheelliseksi. Suositusluonnoksen taustalla on epäily



lääkityksen vaikutuksesta arkipäivän selviytymiseen ja elämänlaatuun sekä huono kustannusvaikuttavuus.

Iso-Britanniassa on nyt avattu keskustelu asiasta ja suositusluonnos voi vielä muuttua. Kysymys vaikuttavuudesta on ajankohtainen myös Suomen hoitokulttuurissa. Milloin hoito kannattaa?

Kuvio 1. Dementiaalääkityksen käyttö Pohjoismaissa, DDD / 1 000 asukasta. Lähde: Nomesco 2003.

Alzheimer-lääkkeiden käyttö

TUULA PIRTTILÄ

Asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjien tehosta lievän tai keskivaikean Alzheimer-dementian hoidossa on julkaistu vuoden 2003 aikana Cochrane meta-analyysit (1,2,3), joiden keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 1. Memantiinin tehoa näissä on tutkittu kahdessa kontrolloidussa tutkimuksessa, mutta tuloksia ei toistaiseksi ole julkaistu. AKE:n estäjillä tehdyt kontrolloidut tutkimukset ovat olleet 3–6 kuukauden pituisia, poikkeuksena donepetsiili, jonka vaikutuksia on tutkittu kahdessa vuoden kestoisessa (4,5) ja yhdessä kolme vuotta kestäneessä tutkimuksessa (6).

Lääkkeiden tehon osoittamiseen on käytetty USA:n ja Euroopan lääkeviranomaisten edellyttämiä mittareita, joilla arvioidaan lääkkeen vaikutusta

yleistilaan (CIBIC) ja kognitioon (ADAS-COG, MMSE). Lisäksi tutkimuksissa on vaihtelevasti selvitetty vaikutusta päivittäiseen toimintakykyyn, käytösoireisiin, elämänlaatuun ja omaishoitajan kuormitukseen.

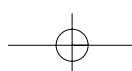
Kaikkien AKE:n estäjien on osoitettu tehoavan kognitiiviseen suorituskykyyn. Puolen vuoden hoidon jälkeen lääkeryhmän potilaiden ADAS-COG-pisteet ovat heikentyneet 2–3 pistettä vähemmän kuin lumelääkettä saaneiden. Tuoreessa meta-analyysissä osoitetaan, että joka kymmenes AKE:n estäjillä hoidettu potilas (NNT 10) hyötyy merkittävästi (vähintään 4 pistettä) hoidosta kognitiivisen tilan osalta ainakin puolen vuoden ajan (7).

Avoimissa jatkotutkimuksissa on todettu, että lääkeshoidettujen potilaiden kognitiivinen suorituskyky on pysynyt 38–52 viikon ajan lähtötasoa parempana, ja tämän jälkeenkin heikkeneminen on ollut hitaampaa kuin taudin luonnollinen kulku, jos vertailukohteena käytetään historiallisia kontrolloita (8,9,10). Donepetsiilillä tehdyssä vuoden pituisessa kontrolloi-

dussa tutkimuksessa arvioitiin kognitiivista tilaa MMSE-testillä. Ero lääketä käyttävien eduksi vuoden hoidon jälkeen oli 1,8 pistettä (95 %:n luottamusväli 0,53–3,15) (4). Englannin lääkeviranomaisten rahoittamassa tutkimuksessa (AD2000) käytettiin myös MMSE-testiä, ja ero lääketä käyttäneiden hyväksi kahden vuoden hoidon jälkeen oli 0,8 pistettä (95 %:n luottamusväli 0,5–1,2) (6).

Kaikilla AKE:n estäjillä on osoitettu kliinisesti havaittava, edullinen vaikutus yleistilaan (taulukko 1). Tuoreessa meta-analyysissä on arvioitu, että joka 12. potilas hyötyy hoidosta siten, että vointi on parempi puolen vuoden hoidon jälkeen, ja huomattavaa paranemista todetaan yhdellä 42 potilaasta (7). Esimerkiksi verenpainelääkityksellä on hoidettava 29–86 potilasta yhden vuoden ajan, jotta estetään yksi merkittävä verenkiertotapahtuma (11).

Hoitajan kuormittamisen ja laitoshoidon tarpeen kannalta potilaan selviytyminen arjessa (päivittäinen toimintakyky, ADL-toiminnot) ja käytösoireet ovat tärkeitä. AKE:n estäjähoido-



Taulukko 1. AKE:n estäjien teho lievässä tai keskivaikeassa Alzheimer-dementiassa. Positiivinen merkitsee, että tutkimuksessa lääkkeellä on saatu osoitettavaa tehoa.

	Donepetsiili		Rivastigmiini	Galantamiini	
	5 mg	10 mg	6-12 mg	16 mg	24 mg
YLEISTILA					
6 kk:n hoito					
Parempi, % (lumeryhmä, %)	29 (14,5)	25 (13)	27 (20)		18,5 (15)
KOGNITIO					
6 kk:n hoito					
ADAS-COG-muutos lähtötilanteeseen (95 %:n luottamusväli)	-2,02 (-2,77- -1,26)	-2,92 (-3,74- -2,10)	-2,1 (-2,6- -1,5)	-3,1 (-4,1- -2,1)	-3,3 (-3,9- -2,7)
ADL-TOIMINNOT					
Tutkimuksia					
6 kk	1 negat	2 posit	2 posit 2 negat	1 posit	1 posit 1 negat
1 v		2 posit			
2 v		1 posit			
KÄYTÖSOIREET					
Tutkimuksia					
		2 negat		1 posit	1 posit

don vaikutus päivittäiseen toimintakykyyn on vaihdellut eri tutkimuksissa (taulukko 1). Kahdessa tutkimuksessa käytettiin tehon ensisijaisena mittarina etukäteen määriteltyä huomattavaa toimintakyvyn laskua (4,6). Toisessa tutkimuksessa (donepetsiili 10 mg/vrk) toimintakyky laski noin 5 kuukautta myöhemmin lääkehoidetuilla potilailla verrattuna lumehoitoon (4). Englantilaisessa tutkimuksessa ei havaittu eroa ryhmien välillä yhden tai kahden vuoden hoidon jälkeen, vaikka lääkehoidetun ja lumeryhmän välillä oli vähäisempi, mutta tilastollisesti merkittävä ero ADL-toiminnoissa kahden vuoden hoidon jälkeen (6).

AKE:n estäjien vaikutusta käytösoireisiin on tutkittu vähän ja tulokset vaihtelevat (taulukko 1). Rivastigmiinillä ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia Alzheimerin taudissa, mutta sen on osoitettu vähentävän merkittävästi käytösoireita Lewyn kappale -taudissa. Galantamiinin (annokset 16 ja 24 mg/vrk) on osoitettu hidastavan käytösoireiden ilmaantuvuutta viiden kuukauden seuranta-aikana.

KESKIVAIKEA TAI VAIKEA ALZHEIMER-DEMENTIA

AKE:n estäjästä vain donepetsiilillä on tehty kontrolloitu tutkimus vaikeassa Alzheimerin taudissa (12). Tässä tutkimuksessa osoitettiin donepetsiilillä (10 mg/vrk) olevan merkittävää vaikutusta yleistilaan, kognitioon, päivittäiseen

toimintakykyyn ja käytösoireisiin. Ero lääkehoidettujen hyväksi oli 1,79 pistettä MMSE-testillä arvioiden ja 5,62 pistettä SIB-testissä puolen vuoden hoidon jälkeen.

Rivastigmiinistä on julkaistu alaryhmäanalyysi, johon otettiin mukaan kolmessa tutkimuksessa mukana olleet potilaat, joiden MMSE oli lähtötilanteessa 10-12 (13). Rivastigmiinillä (6-12 mg/vrk) oli merkittävää vaikutusta kognitioon, sillä ero lääkehoidettujen potilaiden hyväksi oli 6,1 pistettä ADAS-COG-testillä arvioituna puolen vuoden hoidon jälkeen.

Memantiinin tehoa on tutkittu kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa, mutta kahdessa näistä vain noin puolet tutkituista potilaista sairasti Alzheimerin tautia (14). Amerikkalaisessa tutkimuksessa, jossa oli mukana pelkästään Alzheimer-dementiaa sairastavia, osoitettiin memantiinilla (20 mg/vrk) merkittävä vaikutus yleistilaan, kognitioon ja päivittäiseen toimintakykyyn, mutta ei käytösoireisiin (15). Kognition osalta ero lääkehoidettujen hyväksi oli 6,1 pistettä SIB-testillä arvioiden puolen vuoden hoidon jälkeen. Myös potilaan hoitoon käytetty aika oli merkittävästi vähäisempi lääkehoidetuilla lumeryhmään verrattuna.

Donepetsiilin ja memantiinin yhdistelmähoitoa on tutkittu yhdessä kontrolloidussa tutkimuksessa (16). Vähintään kuusi kuukautta donepetsiiliä (5 tai 10 mg) käyttäneille aloitettiin lisälääkkeeksi joko memantiini (20 mg) tai

lumelääke. Puolen vuoden hoidon jälkeen yhdistelmähoitossa olleiden yleistila, kognitio ja päivittäinen toimintakyky olivat merkittävästi parempia ja käytösoireita esiintyi vähemmän kuin pelkkää donepetsiilihoitoa jatkaneilla.

SIVUVAIKUTUKSET JA VASTA-AIHEET

Alzheimer-lääkkeet ovat tutkimuksissa olleet varsin hyvin siedettyjä, mutta tutkimuksiin osallistuneet potilaat ovat perusterveydentilaltaan olleet keskimääräistä terveempiä. Merkittäviä laboratorioarvojen poikkeavuuksia ei ole havaittu minkään valmisteen yhteydessä, eikä hoidon yhteydessä tarvita laboratorioseurainta.

AKE:n estäjien haitat ovat perifeerisiä tai sentraalisia, annossidonnaisia, kolenergisiä vaikutuksia. Kontrolloiduissa tutkimuksissa sivuvaikutusten takia keskeyttäneitä oli keskimäärin 7 % enemmän AKE:n estäjiä käyttäneissä verrattuna lumelääkeryhmiin (donepetsiili 2 %, rivastigmiini 9 % ja galantamiini 14 %) (7). Tutkimuksissa joka 12. AKE-hoitoa saanut on kokenut hoidon aikana merkittäviä sivuvaikutuksia (NNH 12), jotka yleensä tulevat hoidon aloitusvaiheessa ja ovat suurimmalla osalla ohimeneviä. Yleisimpiä ovat gastrointestinaaliset oireet (pahoinvointi ja ruokahaluttomuus), joita esiintyy 10-20 %:lla potilaista.

Pienelle osalle ilmaantuu voimakkaampia oireita, kuten oksentelua, ri-

pulia ja painon laskua, jolloin on syytä alentaa annosta ja hidastaa annostitruusta. Yksittäisillä potilailla on esiintynyt hankalia lihaskrampeja, jolloin myös on syytä pienentää annosta.

Sentraaliset sivuvaikutukset ovat harvinaisempia. Näistä yleisin on huimaus. Myös väsymystä, päänsärkyä, unihäiriötä, agitaatiota ja jopa sekavuutta on raportoitu. Memantiini on paremmin siedetty kuin AKE:n estäjät. Tutkimuksissa raportoidut haittatapahtumat ovat olleet yhtä yleisiä memantiinia käyttäneillä kuin lumeryhmän potilailla.

Merkittäviä interaktioita Alzheimer-lääkkeiden ja muiden lääkkeiden välillä ei ole raportoitu. AKE:n estäjien ja memantiinin yhdistelmähoito on myös hyvin siedetty.

VASTA-AIHEET

Rivastigmiiniä ja galantamiiniä ei suositella käytettäväksi maksan ja munuaisen vaikean vajaatoiminnan yhteydessä. Lievemmistä toimintahäiriöistä kärsivien hoidossa niitä voidaan annostella varoen. Donepetsiiliä voidaan käyttää maksan ja munuaisen vajaatoiminnassa samalla annoksella kuin muille potilaille. Kaikkia AKE:n estäjiä tulee käyttää varoen, jos potilaalla on astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Näillä aineilla on myös negatiivinen kronotrooppinen vaikutus, mutta kliinisesti merkittävä bradykardia on harvinaista. Eteisvärinä ei ole este AKE:n estäjien käytölle, mutta niitä ei tulisi käyttää potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä, ellei potilaalla ole tahdistinta. Sydämen johtumishäiriöistä kärsiviä hoidettaessa AKE:n estäjien käyttö edellyttää suurta varovaisuutta, ja tällöin EKG:tä tulisi seurata hoidon aikana. Muita kardiovaskulaarisia vaikutuksia AKE:n estäjillä ei ole kuvattu.

AKE:n estäjät saattavat lisätä mahahaapon eritystä, joten aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaavan yhteydessä niitä ei tule käyttää, eikä myöskään välittömästi suolisto-operaatioiden jälkeen. AKE:n estäjät saattavat pahentaa virtsatie-obstruktiota sekä alentaa kouristuskykyä, mutta epilepsia ei ole käytön vasta-aihe. Osalle potilaista kehittyy epilepsia Alzheimerin taudin edetessä, eikä se ole lääkkeiden käytön este.

LÄÄKEHOIDON TOTEUTUS KÄYTÄNNÖSSÄ

Muistihäiriöiden ja henkisen suorituskyvyn heikentymisen syy tulee selvittää kailta potilailta mahdollisimman varhai-

Taulukko 2. AKE:n estäjien annostelu.

	Aloituseros	Nosto	Max-annos	Alin tehoava annos
Donepetsiili	5 mg x 1	1 kk	10 mg x 1	5 mg x 1
Rivastigmiini	1,5 mg x 2	1 kk:n välein	6 mg x 2	3 mg x 2
Galantamiini	4 mg x 2	1 kk:n välein	12 mg x 2	8 mg x 2
Memantiini	5 mg x 1	1 vk:n välein	10 mg x 2	10 mg x 2

Taulukko 3. Lääkehoidon toteutus.

Diagnostiikka neurologian tai geriatrian erikoislääkärin toimesta.

Hoidon aloitus ja realistinen informaatio hoidon tavoitteista.

Yhteydenotto 6-8 viikon kuluttua - siedettävyyden (annostitruus edelleen, tai valmisteen vaihto, jos siedettävyyden ongelmia).

Tehon arviointi 6 kk:n kuluttua (kognitio, toimintakyky, käytösoireet) - jatko samalla valmistella, jos tila stabiloitunut, tai valmisteen vaihto, jos tila heikentynyt merkittävästi tai siedettävyyden ongelmia.

Tehon arviointi 6 kk:n välein - avoterveydenhuolto (tehon hävitessä valmisteen vaihto tai yhdistelmähoito).

Lääkehoidon lopetus, kun lääkehoitovaihtoehdot kokeiltu, mutta tila heikkenee merkittävästi - lopetuksen jälkeen tilanteen tarkistus 1 kk:n kuluttua.

sessä vaiheessa. Lääkehoidosta on eniten hyötyä, kun hoito aloitetaan Alzheimerin lievässä vaiheessa. Tutkimukset eivät ole tuoneet esille mitään erillistä alaryhmää, jotka eivät hyödy hoidosta, joten lääkehoitoa voidaan kokeilla kaikille potilaille, ellei erityisiä vasta-aiheita ole. Esimerkiksi aivojen vaskulaariset muutokset eivät heikennä lääkkeiden tehoa. Toisissa tutkimuksissa on tullut viitteitä siitä, että sekadementtia sairastavat saattaisivat hyötyä lääkehoidosta jopa muita enemmän. Kontrolloituissa tutkimuksissa donepetsiilin, galantamiinin ja memantiinin on osoitettu tehoavan myös vaskulaarisessa sekä rivastigmiinin Lewyn kappale -dementiassa ja Parkinsonin tautiin liittyvässä dementiassa.

Suomessa ei toistaiseksi ole laadittu näyttöön perustuvaa hoitosuositusta. Kolinergisten lääkkeiden varsinainen indikaatio on lievä tai keskivaikea Alzheimerin tauti. Useiden maiden, esimerkiksi Yhdysvaltojen (18) hoitosuositukset kehottavat kokeilemaan lääkehoitoa Alzheimer-dementiassa. AKE:n estäjistä on todennäköisesti hyötyä myös taudin pidemmälle edenneessä muodossa.

Memantiinin varsinainen indikaatio on keskivaikea ja vaikea Alzheimer-dementia. Dementiadiagnoosin pääkriteeri on jokapäiväiseen elämään liittyvien henkilökohtaisten toimien vaikeutumi-

nen. Kaikilla valmisteilla hoito on peruskorvattavaa "merkittävää toiminnallista haittaa aiheuttavassa Alzheimerin taudissa erityisin käyttöaiheiden" (19). Korvattavuuden edellytyksenä on, että hoidon tarpeen on arvioinut neurologian tai geriatrian erikoislääkäri. Merkittävä toiminnallinen haittaa tarkoittaa, "että potilaalla on osoitettu esiintyneen merkittävää sosiaalisen toiminnan heikkenemistä aiemmin paremmalta toiminnan tasolta" (19).

AKE:n estäjillä hoito aloitetaan valmisteesta riippuen hitaasti titratun siten, että aloitusannosta käytetään kuukauden ajan ja tämän jälkeen annosta nostetaan pyrkien aina suurimpaan potilaan sietämään annokseen (taulukko 2). Ensimmäinen kontakti, esimerkiksi yhteydenotto puhelimitse, kannattaa järjestää 6-8 viikon kuluttua, kun on päästy alimpaan vaikuttavaan annokseen. Memantiinin annosta nostetaan viikon välein, ja kuukauden kuluessa päästään ylläpitoannokseen. Hoidon teho kannattaa arvioida ensimmäisen keran puolen vuoden hoidon jälkeen. Lyhyemmän, esimerkiksi 12 viikon hoitokokeilun perusteella ei voida ennakoita pidempiäaikaista hoitovastetta (6).

Käytännön kokemukset tukevat lääketutkimusten tuloksia lääkkeiden tehosta taudin oireiden hoidossa. Hoidon ensisijainen tavoite on potilaan tilan stabiloituminen. Keskimäärin 70-75

%:lla potilaista tila stabiloituu, ja joka kymmenennellä se kohenee ainakin jonkin verran. Pienellä osalla oireilu paranee vaihtelevan pituiseksi ajaksi selkeästi.

Hoidon aloitusvaiheessa potilaalle ja hänen omaiselleen pitää selvittää realistisesti hoidon mahdolliset hyödyt ja haitat. Lääkitys ei paranna muistia eikä hidasta muistihäiriön heikentymistä. Lääkitys tuo väliaikaisesti lisää välittäjäainetta hermosolujen käyttöön estämällä sen hajoamista. Silloin potilaiden aloitetyky, orientaatio, vireys- ja keskittymiskyky ja toimintojen sujuvuus saattavat kohentua. Käyttöoireista erityisesti ahdistuneisuus, apatia, hallusinaatiot ja harhaluulot saattavat vähentää merkittävästi.

Hoitovastetta tulee arvioida säännöllisesti puolen vuoden välein. MMSE-testi ei riitä hoitovasteen arviointiin. MMSE-pisteitä tärkeämpää on toimintakyvyn säilyminen lääkehoidon aloitusvaihetta vastaavalla tasolla (stabiloituminen) ja mahdollisten käyttöoireiden väheneminen. Hoitovaste ja sen kesto ovat yksilöllisiä. Lääkehoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin potilaan toiminnallinen tila pysyy vakana, vaikka MMSE-pisteet heikentyisivät. Hoidossa ei tule pitää pitkiä taukoja, koska niiden jälkeen lääkevaikeus saattaa jäädä huonommaksi kuin ennen hoidon lopettamista.

Lääkkeet eivät nykytiedon perusteella vaikuta taudin etenemiseen, joten potilaan oireet lisääntyvät taudin edetessä lääkehoidosta huolimatta. Oireiden kehitystä lääkehoidon aikana tuleekin arvioida taudin luonnolliseen kulkuun peilaten. Lääkemuutoksia tai hoidon lopetusta kannattaa harkita, kun tila heikkenee merkittävästi. On oletettavaa, että tilan heikkeneminen johtuu lääketehon menetyksestä eikä muusta tilaa pahentavasta syystä.

Avoimet tutkimukset viittaavat siihen, että vaihtoa yhdestä AKE:n estäjästä toiseen tai yhdistelmähoitoa ehkä kannattaa yrittää. Myös vaihtoa memantiiniin ja AKE:n estäjien välillä voi kokeilla. Lääkevaihto voidaan tehdä pitämättä taukoja. Mikäli lääkitys lopetetaan ja potilaan tila heikkenee merkittävästi lopetuksen jälkeen, tulee lääkitys aloittaa uudelleen ilman pitkää hoitotaukoa. Heikentyminen tapahtuu yleensä muutaman viikon kuluessa, joten lääkkeen lopetuksen yhteydessä potilaan tila tulee arvioida esimerkiksi kuukauden kuluttua.

HOIDON KANNATTAVUUS

Hoidon kustannustehokkuutta ei juurikaan ole selvitetty kontrolloiduissa tutkimuksissa. Taloudellisuuden arviointia hankaloittaa mm. se, että tutkimukset ovat olleet lyhytkestoisia. Englannin lääkeviranomainen NICE on tuoreessa katsauksessaan arvioinut lääkkeiden kustannusvaikuttavuuden olevan huonon ja päättyy tämän takia kielteiseen kantaan lääkehoidon suhteen. Laskentamalleissa tehdyt oletukset pitkäaikaisvaikutuksista vaikuttavat ratkaisevasti tuloksiin. Esimerkiksi tuore NICE:n mallinnus pohjautuu Britannian hoitokäytäntöihin ja on lähtökohtaisesti kyseisen maan terveydenhuoltojärjestelmään sovellettu. Tuoreessa systemaattisessa katsauksessa todetaan, että lisää tutkimuksia tarvitaan lääkkeiden kustannustehokkuuden arvioimiseksi (20). Suurimmat säästöt taudin hoidossa saavutetaan, jos hoitotoimenpiteillä voidaan viivästyttää laitoshoidon alkamista.

Kolmeen donepetsiilitutkimukseen osallistuneiden potilaiden laitoshoidon tarpeesta on jälkikäteen tehty selvitys. Siinä arvioitiin, että siirtyminen pysyvään laitoshoittoon tapahtui myöhemmin niillä potilailla, jotka olivat käyttäneet tehokasta lääkennosta vähintään 9 kuukautta verrattuna lyhyemmän lääkityksen saaneisiin (21). Kyseessä on kuitenkin jälkikäteen tehty analyysi, johon ei saatu tietoa kaikista alkuperäiseen tutkimukseen osallistuneista.

Englantilaisessa tutkimuksessa (AD2000) ei todettu merkittävää eroa laitoshoittoon joutumisessa lääkehoitor ryhmän ja lumeryhmän välillä (6). Tutkimuksen arvioinnin tekee vaikeaksi se, että siihen saatiin rekrytoitua vajaa 20 % suunnitellusta potilasmäärästä ja ensimmäisen vuoden aikana tutkimuksen keskeytti 40 % potilaista. Tutkimusraportista ei selviä lääkehoidon kesto, eikä tuloksia ole suhteutettu lääkehoidon kesto.

Läkehoidon mahdollisia vaikutuksia potilaan tai omaishoitajan elämänlaatuun on vaikea arvioida, koska hyviä, dementiaipotilailla validoituja mittareita on vähän. Englantilaisessa tutkimuksessa käytetyllä mittarilla ei todettu merkittäviä vaikutuksia omaishoitajien elämänlaatuun (6). Sen sijaan omaishoitajan hoitoon käyttämä aika on useissa tutkimuksissa ollut vähäisempi lääkehoitor ryhmässä verrattuna lumeryhmään.

Tämän hetkisen tiedon perusteella voidaan sanoa, että Alzheimer-lääkkeiden on osoitettu tehoavan moniin keskeisiin taudin oireisiin ja niitä tulee harkita kaikille potilaille. Hoitovastetta tu-

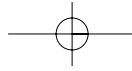
lee seurata säännöllisesti. On muistettava, että Alzheimer-lääkkeet ovat osa potilaan kokonaisvaltaista hyvää hoitoa, jonka pyrkimyksenä on potilaan toimintakyvyn säilyttäminen.

KIRJALLISUUTTA

- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tzolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Library*, Issue 1, 2004.
- Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004.
- Olin J, Schneider L. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Library*, Issue 1, 2004.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H ym. A 1-year, randomised, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
- Mohs RC, Doody RS, Morris JC ym. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-8.
- AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
- Lanctot KL, Hermann N, Yau KK ym. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169:557-64.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C ym. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
- Farlow M, Anand R, Messina Jr J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000;44:236-41.
- Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months. A long-term extension trial. *Arch Neurol* 2004;61:252-6.
- Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:618-29.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J ym. A 24-week, randomised, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
- Burns A, Spiegel R, Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:243-9.
- Sastre A, Sheriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Library*, Issue 3, 2004.
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A ym. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
- Tariot P, Farlow MR, Grossberg GT ym. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer Disease already receiving donepezil. A randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.
- National Institute for Clinical Excellence. Drugs for the treatment of Alzheimer's disease. Health technology appraisal. January 2004.
- Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B ym. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001;58:427-33.
- Kansaneläkelaitoksen päätös. Takriini, donepetsiili, rivastigmiini, galantamiini ja muut merkittävät ja kalliit Alzheimerin taudin hoidossa käytettävät lääkkeet. Annettu 18.6.2003.
- Clegg A, Bryant J, Nicholson T ym. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. *Int J Technol Assessment in Health Care* 2002;18:497-507.
- Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *JAGS* 2003;51:937-44.

Kirjoittaja

TUULA PIRTTILÄ
professori, ylilääkäri
Kuopion yliopisto ja Kysin neurologian
klinikka



Alzheimerin taudin lääkkeiden farmakologiaa

TAPANI KERÄNEN

Alzheimerin tauti vaurioittaa aivojen tyvitumakkeista isoai-vokuorelle suuntautuvia kolinergisia hermoroja. Tämä vaurio liittyy taudin aiheuttamiin muistin ja muiden kognitiivisten toimintojen häiriöihin. Asetyylikoliiniesteraasin estäjät estävät asetyylikoliinin hajoamista lisäten sen määrää synapsiraossa ja täten vahvistavat kolinergisen järjestelmän toimintaa. Alzheimerin tautiin liittyy myös glutamaattivälitteisen hermovälityksen häiriintyminen ja toinnesesti suurentunut synaptisen glutamaatin määrä. Tämä ilmiö häiritsee oppimistapahtumaa ja voi aiheuttaa liiallista kalsiumin sisäänvirtausta, neuroneiden turpoamista ja solukuolemaa. Estämällä glutamaatin NMDA-reseptoreiden toimintaa voidaan näitä vaikutuksia vähentää.

Donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini ovat kaikki asetyylikoliiniesteraasi-entsyymien estäjiä, mutta niiden farmakologiset vaikutukset poikkeavat kuitenkin osaksi toisistaan (1).

Keskushermoston asetyylikoliiniesteraasi on pääasiassa presynaptisella solukalvolla G4-tetrameerina. Tämän muodon aktiivisuus vähenee Alzheimerin taudissa, kun taas postsynaptisesti sijaitsevan G1-monomeerin aktiivisuus säilyy hyvin tai vähenee vain hiukan. Asetyylikoliinia hajottaa asetyylikoliiniesteraasin ohella myös butyryylikoliiniesteraasi, jonka määrä li-

sääntyy merkittävästi Alzheimerin taudissa (1). Donepetsiili ja galantamiini estävät selektiivisesti asetyylikoliiniesteraasia, rivastigmiini myös butyryylikoliiniesteraasia (4). Rivastigmiini estää näistä lääkkeistä ainoana ennen kaikkea asetyylikoliiniesteraasin (ja mahdollisesti myös butyryylikoliiniesteraasin) G1-muotoa ja vaikuttaa siten erityisesti niillä aivoalueilla, joilla tapahtuu muutoksia dementoivissa aivosairauksissa (9). Donepetsiilin ja galantamiinin asetyylikoliiniesteraasia estävä vaikutus häviää nopeasti, mikä voi johtaa entsyymien aktiivisuuden kompensatoriseen kasvuun ja toleranssin kehittymiseen. Rivastigmiinin estovaikutus on pitkäkestoisempi (lääke irtautuu entsyymistä hitaasti, ns. pseudoirreversiibeli vaikutus), eikä asetyylikoliiniesteraasin aktiivisuus lisäännä (9). Galantamiini myös herkistää nikotiinireseptoreita asetyylikoliinin vaikutuksille (ns. allosterinen potentoiva vaikutus) (1). Valmisteiden farmakologisten erojen kliininen merkitys on kuitenkin epäselvä (1).

Memantiinin vaikutustapa poikkeaa asetyylikoliiniesteraasin estäjistä. Memantiini on glutamaatin NMDA-reseptorin ei-kilpaileva antagonistti, joka sitoutuu reseptorikompleksin ionikanavassa samaan paikkaan kuin magnesiumioni (1,6). Memantiini voi vähentää matalien glutamaattipitoisuuksien vaikutusta (taustakohinaa) (1), mutta se ei vaikuta voimakkaampien, esimerkiksi oppimistapahtumaan liittyvien ärsykkeiden, aiheuttamaan depolarisaatioon (12).

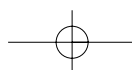
FARMAKOKINETIIKKA

Donepetsiilin imeytyminen maha-suolikanavasta on melko hidasta (plasman huippupitoisuudet saavutetaan 3–5

tunnin kuluttua), mutta lähes täydellistä, eikä ruoka hidasta imeytymistä. Eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on 60–70 h terveillä vapaaehtoisilla ja noin 100 h ikääntyneillä Alzheimerin tautia sairastavilla (5). Donepetsiili metaboloituu CYP2D6- ja 3A4-isoentsyymien kautta, osan (noin 30 %) erittyessä muuttumattomana virtsaan (5). Donepetsiilin kinetiikka ei muutu lievässä tai keskivaikeassa maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa (11,17) eikä se vaikuta teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin farmakokinetiikkaan (14,15,16,17). Ketokonatsoli ja mahdollisesti myös muut CYP3A4:ää tai 2D6:ta estävät lääkkeet voivat estää donepetsiilin hajoamista (18) ja entsyymi-induktorit, kuten fenytoini, karbamatsepiini ja alkoholi, saattavat laskea donepetsiilin pitoisuuksia verenkierrossa. Edellä mainittujen yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta.

Galantamiini imeytyy nopeasti ja täydellisesti, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 1–2 tunnin kuluessa. Ruoka hidastaa imeytymistä vaikuttamatta imeytyneen lääkkeen kokonaismäärään. Eliminaatio tapahtuu pääosin metaboloitumalla erityisesti CYP3A4- ja CYP2D6-isoentsyymien kautta (2,13), mutta 25–40 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan (3,13). Fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini, erytromysiini ja ketokonatsoli hidastavat galantamiinin metaboloitumista ja voivat lisätä kolinergisten haittojen riskiä. Galantamiini voi hidastaa pulssia käytettäessä sitä samanaikaisesti digoksiinin tai beetasalpaajien kanssa (13). Sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta hidastavat galantamiinin eliminaatiota (13).

Myös rivastigmiini imeytyy nopeasti



ja lähes täydellisesti maha-suolikana-
vasta. Sen hyötyosuus kasvaa annok-
sen suurentuessa (vaihtelu 36–70 %),
saturoituvasta ensikierron metaboliasta
johtuen. Ruoka hidastaa rivastigmiinin
imeytymistä ja lisää sen hyötyosuutta
noin 30 % (19). Sytokromi P450-iso-
entsyymit eivät osallistu rivastigmiinin
metaboliaan, vaan eliminaatio tapah-
tuu koliiniesteraasien vaikutuksesta.
Virtsaan ei erity lainkaan muuttuma-
tonta rivastigmiinia. Eliminaation puo-
liintumisaika on noin 1,5 h (19). Sekä
munuaisten että maksan vajaatoimin-
tapotilailla todetaan terveisiin verrok-
keihin nähden korkeampia lääkepitoi-
suuksia (10). Rivastigmiinilla ei ole
tunnettuja farmakokineettisiä yhteis-
vaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Memantiini imeytyy maha-suolika-
navasta melko hitaasti (T_{max} on 3–7
h), mutta täydellisesti. Memantiinin
farmakokinetiikka on lineaarista ja se
eliminoituu pääosin (60–80 % annok-
sesta) muuttumattomana munuaisten
kautta eliminaatiovaiheen puoliintu-
misajan ollessa 60–100 h. Kohtalainen
munuaisten vajaatoiminta hidastaa me-
mantiinin eliminaatiota, mutta maksan
vajaatoiminnan vaikutuksia sen farma-
kokinetiikkaan ei tunneta. Memantiini
ei inhiboi CYP-isoentsyymejä in vitro
(6). Memantiini ei vaikuta donepetsii-
lin farmakokinetiikkaan (8), mutta
mahdollisia interaktioita muiden lää-
kkeiden kanssa on tutkittu vain vähän.
On arveltu että memantiinin kanssa sa-
maa munuaisten kationikuljetusjärjes-
telmää käyttävät lääkkeet, kuten sime-
tidiini, ranitidiini, prokainamidi, kini-
diini, kiniini ja nikotiini, voisivat suu-
rentaa memantiinin pitoisuutta plas-
massa, mutta interaktioiden kliininen
merkitys on edelleen epäselvä.

KIRJALLISUUTTA

- Alhainen K. Alzheimer-lääkkeiden vaikutusmekanismit. *Duodecim* 2003;119:1959–8.
- Bachus R, Bickel U, Thomsen T, Roots I, Kewitz H. The O-demethylation of the anti-dementia drug galanthamine is catalysed by cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics* 1999;9:661–8.
- Bickel U, Thomsen T, Weber W ym. Pharmacokinetics of galanthamine in humans and corresponding cholinesterase inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:420–8.
- Darvesh S, Walsh R, Kumar R, ym. Inhibition of human cholinesterases by drugs used to treat Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:117–26.
- Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:719–3.
- Möbius HJ, Stoffler A, Graham SM. Memantine hydrochloride: Pharmacological and clinical profile. *Drugs Today* 2004;40:685–95.
- Nagy CF, Kumar D, Cullen EI ym. Steady-state pharmacokinetics and safety of donepezil HCl in subjects with moderately impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 200;58 Suppl 1:18–24.
- Periclou AP, Ventura D, Sherman T, Rao N, Abramowitz WT. Lack of pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction between memantine and donepezil. *Ann Pharmacother* 2004;38:1389–94.
- Poirier J. Effects of cholinesterase inhibitors are related to potency and targeting of action. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;6–19.
- Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998;20:634–47.
- Reyes JE, Vargas R, Kumar D, Cullen EI, Perdomo CA, Pratt RD. Steady-state pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of donepezil hydrochloride in hepatically impaired patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58 Suppl 1:9–17.
- Rogawski MA, Wenk GL, Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003;9:275–308.
- Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2000;60:1095–122.
- Tiseo PJ, Foley K, Friedhoff LT. The effect of multiple doses of donepezil HCl on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46 Suppl 1:45–50.
- Tiseo PJ, Foley K, Friedhoff LT. Concurrent administration of donepezil HCl and theophylline: assessment of pharmacokinetic changes following multiple-dose administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46 Suppl 1:35–9.
- Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Concurrent administration of donepezil HCl and digoxin: assessment of pharmacokinetic changes. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Nov;46 Suppl 1:40–4.
- Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Concurrent administration of donepezil HCl and cimetidine: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46 Suppl 1:25–9.
- Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Concurrent administration of donepezil HCl and ketoconazole: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46 Suppl 1:30–4.
- Williams BR, Nazarians A, Gill MA. A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor. *Clin Ther* 2003;25:1634–53.

Kirjoittaja

TAPANI KERÄNEN
osastonylilääkäri
Tays, neuroalojen ja kuntoutuksen
vastualue