

MERJA HALLIKAINEN

LT, neurologian erikoislääkäri

Kliininen tutkimusjohtaja, Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö, neurologia

Alzheimerin taudin NYKYLÄÄKEHOITO JA LÄÄKEKEHITYKSEN HAASTEET

Alzheimerin taudin hoidossa varhainen diagnoosi ja hoidon aloitus ovat tärkeitä. Lääkehoito on oireenmukaista, sillä taudin kulkuun vaikuttavia lääkkeitä ei ole vielä tarjolla kiivaasta etsinnästä huolimatta. Lääkekehitys on nojannut pääosin amyloidihypoteesiin. Taudin syntymekanismin selvittäminen avasi uusia mahdollisuuksia lääkeshoidoille.

Alzheimerin tauti on sairaus, johon vaikuttavat lukuisat eri tekijät. Sen puhkeamiseen tai kulkuun ei varsinaisesti voida vielä vaikuttaa. Elintavoilla eli lähinnä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hallinnalla voidaan sairastumisen vaaraa kuitenkin pienentää ja oireiden puhkeamista siirtää.

Alzheimerin taudin hoidossa avainasemassa on kuntouttava hoitoasenne yhdessä nykylääkityksen kanssa.

Miksi varhainen diagnosointi on tärkeää?

Mitä varhaisemmassa taudin vaiheessa lääkehoito aloitetaan, sen parempi on lääkeväste. Jos diagnoosi viivästyy, voi myöhemminkin aloitetusta lääkityksestä toki olla hyötyä. Asianmukaiset etiologiset selvittelyt tulee aina tehdä ennen lääkehoidon aloittamista.

Lääkehoidon peruskorvattavuuden edellytyksenä on merkittävää toiminnallista haittaa aiheuttava Alzheimerin tauti. Peruskorvauksen laajennus eli etuuden saanti

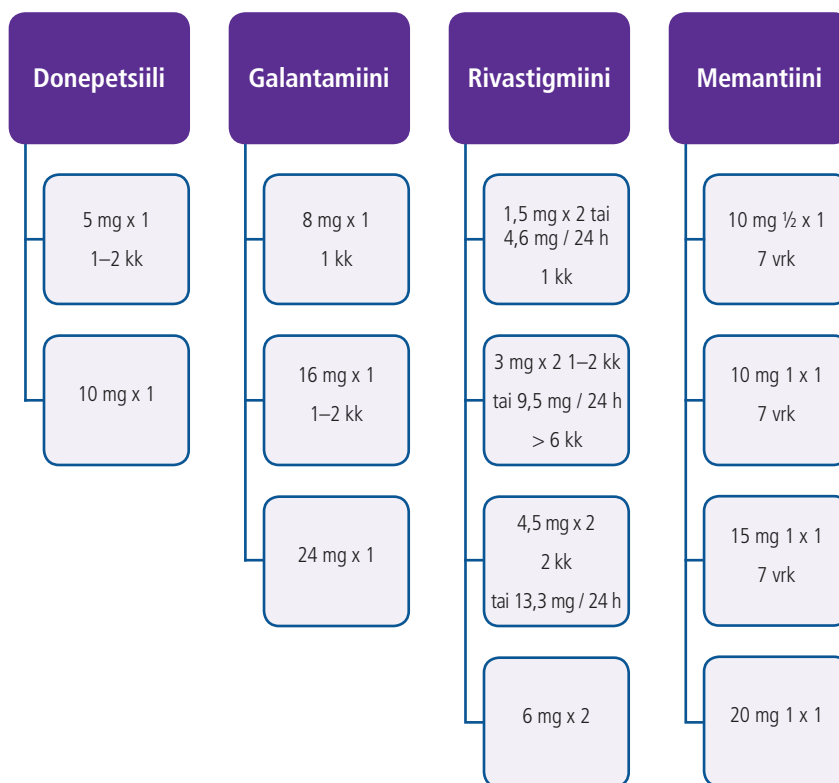
ilman B-lausuntoa on vähentänyt B-lausuntojen tarvetta hoitoa aloitettaessa. Lausunto pitäisi kuitenkin tehdä aina diagnoosin varmistuttua, jotta lääkevaihto onnistuu saumattomasti.

Nykylääkehoito perustuu AKE-estäjiin

Nykylääkehoidosta on käyttökokemusta jo yli 15 vuotta. Vankin näyttö on asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjistä. Käytössä on kolme AKE-estäjää: donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini. Kolinergisen järjestelmän toiminnan tehostaminen aktivoi laaja-alaisesti aivokuoren hermosoluja ja parantaa niiden toimintakykyä.

Memantiini on NMDA-reseptorin salpaaja, joka estää aivosoluille haitallista liiallista glutamaatti-välittäjä-ainevaikutusta. Jos AKE-estäjä ei sovi potilaalle, voidaan hoito aloittaa memantiinilla. AKE-estäjän ja memantiinin yhdistelmähoitoa käytetään, kun Alzheimerin tauti etenee tai kun ilmaantuu käytöshäiriöitä.

Kuvio 1. Alzheimerin taudin lääkkeiden annostelu.



Lääkkeiden annostelu

Alzheimer-lääkkeet otetaan suun kautta, joskin rivastigmiinista on myös laastarimuoto. Ehdoton este AKE-estäjien käytölle on hoitamaton sick sinus -syndrooma, tuore sydäninfakti, vatsahaava sekä vastikään tehty suolistoleikkaus. Muut sydänsairaudet eivät ole este AKE-estäjien käytölle, mutta sydäntilannetta on hyvä seurata. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden memantiiniannosta nostetaan hitaasti kreatiniinitasoa seuraten.

Kaikki lääkkeet titrataan korkeimpaan siedettyyn annokseen pikkuhiljaa (**kuvio 1**). Lääkkeillä on selvä annosvastesuhde. Lääkkeet (myös donepetsiili) otetaan aina ruokailun jälkeen aamulla tai päivällä kolinergisten haittavaikutusten ja unihäiriöiden välttämiseksi.

Lääkehoidossa ei saa pitää pitkiä taukoja, sillä lääkevaste saattaa heikentyä pysyvästi. Hoito lopetetaan, jos sen valvonta ei onnistu, potilaalla esiintyy vaikeita hait-

tavaikutuksia, hoitovastetta ei saavuteta 6 kuukaudessa tai lääkehoidolla ei vaikeassa dementiassa ole enää saavutettavissa hyötyä toimintakyvyn tai käytösoireiden osalta.

Haittavaikutukset verrattain harvinaisia

Sekä AKE-estäjät että memantiini ovat yleensä hyvin siedettyjä, kunhan hoitoa valittaessa otetaan huomioon muistisairaana kokonaistilanne, muut sairaudet ja lääkitys. Useimmat lääkitykseen liittyvät ongelmat ilmenevät lääkkeen aloituksen tai annoksen noston yhteydessä.

Mikäli annosnoston jälkeen ilmenee haittavaikutuksia, palataan aiemmalle annostasolle ja yritetään annoksen nostoa uudelleen parin kuukauden kuluttua. Jos siedettävyyso ongelmia on edelleen, vaihdetaan toiseen valmisteeseen.

AKE-estäjien yleisimpiä haittoja ovat pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ripuli ja oksentelu. Laastarimuodossa

Varhaisella hoidon aloituksella ja muilla tukitoimilla voidaan muistisairaana kotona selviytymistä jatkaa parilla vuodella, joskus pitempäänkin.

nämä kolinergiset haitat ovat vähäisempiä, mutta laastarin kiinnityskohdan iho-oireita voi joskus esiintyä. Laastarin paikkaa ylävartalon ja olkavarsien iholla vaihdetaan joka kiinnityskerralla, ja edellisen kiinnityspaikan iho rasvataan perusvoiteella tai tarvittaessa miedolla hydrokortisonivoiteella. Memantiinin yleisimmät haitat ovat väsymys, kiihtyneisyys ja huimaus.

Lääkehoito kohentaa voimia mutta ei paranna muistia

Lääkehoidon vaikutuksesta potilaan yleinen aktiivisuus ja aloitteellisuus kohenevat, arkitoimet sujuvat joustavammin, rauhattomuus vähenee ja käytösoireet lievittyvät. On hyvä tiedostaa, että lääkkeet eivät paranna muistia, joten unohtelu ei useinkaan vähene. Varhaisella hoidon aloituksella ja muilla tukitoimilla voidaan muistisairaana kotona selviytymistä jatkaa parilla vuodella, joskus pitempäänkin. Tällä tavoin on mahdollista lykätä laitoshoittoon joutumista.

Alzheimerin taudin hoitovasteen arvio edellyttää tietämystä taudin oireista, sen luonnollisesta kulusta ja lääkkeiden ominaisuuksista. Ensimmäinen seurantaikäynti on noin 3 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta, jolloin lääkkeen siedettävyyden ja annoksen sopivuuden arvioidaan. Varsinainen hoitovaste arvioidaan noin puolen vuoden kuluttua lääkkeen aloituksesta.

Vasteen arvioinnissa keskeisintä on läheisen ja potilaan haastattelu. Teho tulee esille eri tavoin taudin eri vaiheissa, ja voinnissa tapahtuneet muutokset suhteutetaan taudin vaikeusasteeseen hoidon aloitusvaiheessa.

Hoitovasteen arvioinnin apuvälineet

Hyviä arvioinnin apuna käytettäviä mittareita ovat päivittäisiä toimia kartoittava ADCS-ADL-kysely (Alzheimer's Disease Co-operative Study – Activities of Daily Living Inventory) läheiselle, CDR-luokitus (Clinical Dementia Rating) taudin vaikeusasteen selvittämiseksi ja Alz-

heimerin taudin kliinisiä oireita ja etenemistä kuvaava GDS-Fast-asteikko (Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging).

Potilaan kognitiivista suoriutumista mittaava MMSE-testi (Mini-Mental State Examination) ei yksin riitä hoitovastearvioon. Käytösoireet on erittäin tärkeää selvittää joka käynnillä keskustelemalla kahden kesken läheisen kanssa.

Alzheimerin taudin kulkuun vaikuttavia lääkkeitä etsitään kiivaasti

Alzheimerin taudin syistä ja synty mekanismeista on opittu paljon edellisten 20 vuoden aikana. Neuropatologiset tutkimukset, biomarkeritutkimukset (kuten likvorin beeta-amyloidi 42-, tau- ja fosfo-tau-pitoisuudet) sekä aivojen kuvantaminen ovat selventäneet käsitystämme aivomuutosten ajallisesta ja paikallisesta kehityksestä.

Myös geneettiset tutkimukset ovat selventäneet taudin synty mekanismeita. Tärkein tiedossa oleva riskigeeni on apolipoproteiini E4 -alleeli. Se aikaistaa taudin ilmenemistä, lisää amyloidin kertymistä ja liittyy vaikeaan sisemmän ohimolohkon rakenteiden kutistumiseen. Alleeli voi vaikuttaa myös lääkkeiden haittavaikutuksiin.

Tiedetään, että Alzheimerin taudissa beeta-amyloidia kertyy sekä aivokudokseen että verisuonten seinämiin. Hermosolujen sisällä tau-proteiini hyperfosforyloittuu, ja muodostuu hermosäiekimppuja. Ajatellaan, että myös oksidatiivinen stressi, tulehdus, energia-aineenvaihdunnan muutokset ja ohjelmoitu solukuolema myötävaikuttavat tähän vaiheittain etenevään prosessiin, joka tunnetaan amyloidihypoteesina.

Lääkekehitys on nojannut pääosin amyloidihypoteesiin

Amyloidihypoteesiin perustuen keskeisiä lääkekehityksen kohteita ovat olleet vaikuttaminen beeta-amyloidin

muodostumiseen (beeta-sekretaasin eli BACE:n estäjät, gamma-sekretaasin estäjät ja modulaattorit sekä normaalia amyloidiprekursoriproteiinin metaboliaa suosivat, alfasekretaasia stimuloivat aineet), sakkautumiseen (tramiprosaaatti) ja hajottamiseen (aktiivinen ja passiivinen immunisaatio).

Myös antioksidantit, tulehduskipulääkkeet (flurbi-profeeni), PPAR-gamma-reseptorin aktivaattori rosiglitasoni (lääke tyyppi 2 diabetekseen, BACE-inhibiittori) ja atorvastatiini ovat olleet tutkimuksen kohteena.

Aiemman vaiheen positiivisista tutkimuksista huolimatta tähän mennessä julkaistut vaiheen 3 tutkimukset ovat valitettavasti olleet tuloksiltaan negatiivisia. Immunisaatiotutkimukset jatkuvat yhä erityyppisillä valmisteilla, sillä edelleen uskotaan, että immuunipuolustus-

reaktion aikaansaaminen voisi olla tehokas tapa torjua beeta-amyloidikertymiä.

Tutkimushypoteeseja, muun muassa amyloidihypoteesia, on kyseenalaistettu. Mahdollisia syitä lääkekehityksen takaiskuihin ovat myös tehottomat lääkemolekyylit tai liian pienet lääkeannokset, liian myöhään aloitettu hoito tai liian lyhyt hoitoaika, huonosti valittu tutkimusjoukko ja heterogeeninen diagnostiikka. Tutkimusten suunnittelussa on ollut muitakin ongelmia, kuten käytettyjen vastemittareiden epäherkkyys ja tutkimuskeskusten vaihteleva taso monikeskustutkimuksissa.

Tulisiko huomio kohdistaa tau-patologiaan?

Viime aikoina on alettu tutkia yhä enemmän myös tau-proteiinia. Tau-patologian sekä hermosolujen välisten



Jatkossa tutkimusten painopisteen pitää siirtyä taudin varhaisempiin vaiheisiin, jotta hoito voidaan aloittaa jo ennen kuin huomattavaa hermosolujen tuhoa ja peruuttamattomia rakenteellisia muutoksia on tapahtunut.



yhteyksien ja hermosolujen määrän tiedetään olevan yhteydessä kognitiiviseen suoriutumiseen.

Tau-proteiinin fosforylaation ja aggregaation estoon sekä tau-immunisaatioon perustuvia lääkekehitystutkimuksia on menossa useita.

Biomarkkereita käytetään lääkevasteen osoittamiseen

Alzheimerin taudin biomarkkerit kuvastavat taudin patologiaa. Magneettikuvista voidaan mitata aivokudoksen tai hippokampuksen tilavuuden muutoksia lääkehoidon aikana. PET-tutkimuksella taas voidaan mitata paitsi aivojen aineenvaihduntaa myös amyloidin kertymistä. Myös lääkkeiden vaikutusta selkäydinnesteen amyloidin ja tau-pitoisuuksiin voidaan tutkia.

Biomarkkereiden tulkinta ei kuitenkaan ole yksiselitteistä, ja lisää kokemusta tarvitaan. Biomarkkeritulosten satunnainen vaihtelu on kuitenkin pienempää kuin vaihtelu edellä mainittujen arviointiasteikoiden ja psykologisten testien tuloksissa.

Eväitä lääkekehitykseen

Perustutkimus on avainasemassa tiellä kohti Alzheimerin taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa. Sekä taudin syntymekanismeista että lääkkeiden vaikutusmekanismeista tarvitaan vielä lisää tietoa.

Kun tutkitaan tautiprosessiin vaikuttavia hoitoja, taudin vaikeusaste on keskeinen tekijä. Yleensä kliinisissä

lääketutkimuksissa potilailla on lievä tai keskivaikea sairaus. Jatkossa painopisteen pitää siirtyä taudin varhaisempiin vaiheisiin, jotta hoito voidaan aloittaa jo ennen kuin huomattavaa hermosolujen tuhoa ja peruuttamattomia rakenteellisia muutoksia on tapahtunut. Tähän liittyy kuitenkin merkittäviä eettisiä kysymyksiä esimerkiksi tutkimuslääkkeiden haittavaikutusten vuoksi.

Tutkimuksissa painottuvat varhaisvaiheen potilasvalinnan lisäksi biomarkkerit ja kuvantaminen, tutkimuksen riittävän pitkä kesto (vähintään 2 vuotta), huolellinen testien valinta ja ammattitaitoiset tutkimuskeskukset.

Tärkeää on myös, että potilaat ja heidän omaisensa jaksavat sitoutua pitkiin tutkimuksiin. Tätä edesauttaa hoitohenkilökunnan asiantuntemus ja oikea asenne. ■

Kirjallisuutta

Erkinjuntti T, ym, toim. Muistisairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2010.

Giacobini E, Gold G. Alzheimer's disease therapy – moving from amyloid- to tau. Nat Rev Neurol advance online publication 12 November 2013. www.nature.com/nrneuro.

Hallikainen M, ym, toim. Muistisairaan kuntouttava hoito. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2013.

Hiltunen M, ym. Alzheimerin taudin perustutkimuksesta uusiin lääkehoitoihin. Dosis 2012; 28(1): 25–31.

Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus (päivitetty 13.8.2010). www.kaypahoito.fi.

Nygaard H. Current and Emerging Therapies for Alzheimer's Disease. Clin Ther 2013; 10: 1480–89.