

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 5/2014

ASETYYLIKOLIINIESTERAASIN
ESTÄJÄT JA MEMANTIINI
ALZHEIMERIN TAUDIN
HOIDOSSA

Arviointikooste

fimea

ASETYYLKOLIINIESTERAASIN ESTÄJÄT JA MEMANTIINI ALZHEIMERIN TAUDIN HOIDOSSA

Arviointikooste

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2014

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2014

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-46-5

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Johanna Jyrkkä

FaT, tutkija
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Liisa Itkonen

Proviisori, KTK, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, tilastotieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Elina Lämsä

Proviisoriopiskelija
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

FM, proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Lauri Virta

LKT, dosentti, johtava tutkijalääkäri
Tutkimusosasto, Kansaneläkelaitos
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Arviointiryhmä suorittaa arvioinnin ja kirjoittaa arviointiraportin.

KLIINISET ASIAANTUNTIJAT

Matti Viitanen

Professori
Turun yliopisto, geriatría
Saanut tukea koulutusmatkoihin Novartikselta, Saanut tukea koulutuksen järjestämiseen Orionilta, Nutriciaalta ja GE Healthcarelta.

Anne Remes

Professori, neurologia
Itä-Suomen yliopisto
Saanut luentopalkkioita Orionilta. Tarjonnut asiantuntijapua Orionille potilasmateriaalin tuottamisessa.

Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	5
RESUMÉ	6
ABSTRACT	7
1 JOHDANTO.....	8
2 ARVIOINNIN TAVOITE	9
3 ALZHEIMERIN TAUTI JA ARVIOITAVAT LÄÄKEHOIDOT	10
3.1 Esiintyvyys, oireet ja riskitekijät.....	10
3.2 Hoitosuosituksien ja hoidon toteutus	10
3.3 Lääkehoidot ja käyttöaiheet	11
4 LÄÄKEHOITOJEN KÄYTTÖ SUOMESSA	12
4.1 Alzheimerin taudin lääkkeiden käyttö.....	12
4.2 Laastarivalmisteen käyttö	13
4.3 AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäyttö	13
5 LÄÄKEHOITOJEN VAIKUTUKSET JA VERTAILU	14
5.1 Tausta ja menetelmät	14
5.2 AKE-estäjät	14
5.3 Memantiini	14
5.4 AKE-estäjien ja memantiinin yhteiskäyttö	14
5.5 Johtopäätökset.....	16
6 LÄÄKEKUSTANNUSTEN ARVIOINTI JA TALOUDELLISET NÄKÖKULMAT	17
6.1 Lääkehoidon kustannusten kehitys.....	17
6.2 Lääkekustannukset	18
6.3 Onko resurssien käyttö optimaalista?	18
7 POTILAS- JA OMAISNÄKÖKULMA	19
7.1 Potilasnäkökulma.....	19
7.2 Omaisten kuormittuminen	19
7.3 Omaishoitajien hoitoon kohdistamat odotukset.	19
7.4 Potilas ja omaisen osana hoidon kokonaisuutta	19
LÄHTEET	20

Jyrkkä J, Itkonen L, Kiviniemi V, Lämsä E, Oravilahti T, Virta L. Asetyylikoliiniesteraasin estäjät ja memantiini Alzheimerin taudin hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2014. 22 s. ISBN 978-952-5624-46-5.

Alzheimerin tauti on etenevä muistisairaus, joka heikentää potilaan itsenäistä toimintakykyä ja kuormittaa lähiomaisia. Siihen ei ole parantavaa hoitoa. Alzheimerin taudin lääkehoitona käytetään tyypillisesti taudin vaiheesta riippuen asetyylikoliiniesteraasin estäjiä (AKE-estäjä) ja memantiinia. Tässä koosteessa arvioidaan kirjallisuuden, hoitosuosistusten sekä rekisteriaineistojen perusteella Alzheimerin taudin lääkehoitojen hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia erityisesti AKE-estäjien ja memantiinin yhteiskäytön osalta.

Oikein kohdennettuna AKE-estäjien tai memantiinin käytöstä on monoterapiana todennäköisesti hyötyä Alzheimerin taudin oireiden hoidossa. Lääkehoitojen oireita lievittävä vaikutus on havaittu tutkimuksissa johdonmukaisesti, mutta vaikutus on kuitenkin jäänyt kohtalaisen vähäiseksi.

Näyttö AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäytön hyödyistä on vaatimatonta ja monitulkintaista. Yhteiskäytöstä on laadittu eriaviä hoitosuosituksia. Niiden laatimisen jälkeen julkaistuista neljästä satunnaistetusta hoitokokeesta vain yhden tulokset tukevat donepetsiilin ja memantiinin yhteiskäytön suotuisia vaikutuksia kognitioon, toimintakykyyn ja käyttöoireisiin. Vaikutukset jäivät kuitenkin kyseisessä tutkimuksessa kliinisesti vähäisiksi.

Vuonna 2013 avohuollon korvattujen Alzheimerin taudin lääkkeiden kokonaiskustannukset olivat noin 43 miljoonaa euroa. Potilaat maksoivat lääkkeidensä kustannuksista yli puolet (22 miljoonaa euroa) Korvauksensaajia oli yhteensä noin 69 000. Avohuollossa AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäytöstä arvioitiin koituvan noin 7 miljoonan euron lääkkeisiin liittyvä lisäkustannus. Lisäksi Alzheimerin taudin lääkkeitä käytetään laitoshoidossa.

Yhteiskäytön hoidollisen arvon kannalta keskeinen kysymys on, mikä on kliinisesti vähäisten hyötyjen suhde hoidosta mahdollisesti seuraaviin haittoihin. Hyöty-haittasapaino kääntyy nopeasti negatiiviseksi, kun hoitovaikutus on vähäinen. Talousnäkökulmasta AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäyttö lisää selvästi suoria lääkekustannuksia. Yhteiskäytön taloudellinen arvo riippuu todennäköisesti siitä, pystytäänkö yhteiskäytöllä viivästyttämään laitoshoitoon siirtymistä.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean tehtäviin kuuluvat lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Lääkekohtaisten ja laajojen arviointien ohella Fimea tuottaa arviointikoosteita, jotka perustuvat ulkomaisen arvioinnin, olemassa olevan kirjallisuuskatsauksen tai tarkoitukseen sopivan alkuperäistutkimuksen tuloksiin. Alkuperäisen materiaalin laatua ei arvioida järjestelmällisesti. Tuloksia tulkittaessa on lisäksi huomioitava, että terveys- ja erityisesti talousvaikutuksia voidaan yleensä soveltaa Suomen oloihin vain rajallisesti..

Tässä arviointikoosteessa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet. Kooste voi kuitenkin antaa tukea hoitopäätöstä tehtäessä sekä pohdittaessa hoitovaihtoehtojen välisiä eroja ja niiden merkitystä potilaalle. Alkuperäistutkimusten yksityiskohtiin, tarkempiin tuloksiin ja niiden sovellettavuuteen liittyvissä asioissa suosittelemme tutustumista arvioinnissa käytettyyn lähdemateriaaliin.

RESUMÉ

Jyrkkä J, Itkonen L, Kiviniemi V, Lämsä E, Oravilahti T, Virta L. Acetylkolinesterashämmare och memantin i behandling av Alzheimers sjukdom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2014. 22 s. ISBN 978-952-5624-46-5.

Alzheimers sjukdom är en progressiv minnessjukdom som försvagar patientens självständiga handlingsförmåga och belastar de närmaste anhöriga. Det finns ingen botande behandling. Beroende på i vilken fas Alzheimers sjukdom är behandlas sjukdomen i allmänhet med acetylkolinesterashämmare (AKE-hämmare) och memantin. I denna sammanställning bedöms utifrån litteratur, vårdrekommendationer och registermaterial de terapeutiska och ekonomiska effekterna av läkemedelsbehandlingar av Alzheimers sjukdom särskilt beträffande sam användning av AKE-hämmare och memantin.

Om användningen av AKE-hämmare eller memantin inriktas på rätt sätt som monoterapi är de sannolikt till nytta i behandlingen av symtomen för Alzheimers sjukdom. Läkemedelsbehandlingarnas symtomlindrande effekt har konsekvent observerats i undersökningarna, men effekten har dock förblivit ganska liten.

Bevisen på nyttan av sam användning av AKE-hämmare och memantin är svaga och öppna för olika tolkningar. Avvikande vårdrekommendationer om sam användning har uppgjorts. Resultatet av endast en av de fyra randomiserade kliniska prövningarna som publicerats efter att vårdrekommendationerna uppgjordes stöder de positiva effekterna av sam användning av donepezil och memantin på kognitionen, handlingsförmågan och beteendesymtomen. Effekterna förblev dock kliniskt betraktat anspråkslösa i undersökningen.

De totala kostnaderna för läkemedel för behandling av Alzheimers sjukdom som ersattes 2013 inom öppenvården uppgick till cirka 43 miljoner euro. Patienterna betalade över hälften av kostnaderna för sina läkemedel (22 miljoner euro). Antalet ersättningsmottagare var ungefär 69 000. Inom öppenvården uppskattades sam användningen av AKE-hämmare och memantin orsaka en extra kostnad för läkemedel på ungefär 7 miljoner euro. Läkemedel för Alzheimers sjukdom används även inom institutionsvården.

Den viktigaste frågan med tanke på sam användningens terapeutiska värde är hur stor den kliniskt ringa nyttan är i förhållande till eventuella biverkningar av behandlingen. Balansen mellan nytta och biverkningar blir snabbt negativ om behandlingseffekten är liten. Ur en ekonomisk synvinkel betraktat ökar sam användning av AKE-hämmare och memantin tydligt de direkta läkemedelskostnaderna. Det ekonomiska värdet av sam användning är sannolikt beroende av om det genom sam användning är möjligt att skjuta upp en övergång till institutionsvård.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar utöver läkemedelsspecifika och omfattande utvärderingar även utvärderingssammanställningar som grundar sig på resultatet av utländsk utvärdering, befintliga litteraturoversikter eller ursprungliga undersökningar som lämpar sig för ändamålet. Kvaliteten på ursprungsmaterialet utvärderas inte systematiskt. I samband med tolkning av resultat är det nödvändigt att ta i beaktande att hälsoeffekter och särskilt ekonomiska effekter kan i allmänhet tillämpas endast i begränsad utsträckning på förhållandena i Finland.

De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärderingssammanställning ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande. Sammanfattningen kan dock fungera som stöd i samband med att ett behandlingsbeslut görs och när skillnader mellan alternativa behandlingar och deras betydelse för patienten begrundas. I ärenden som gäller detaljerna i de ursprungliga undersökningarna, deras exakta resultat och tillämplighet rekommenderar vi en genomläsning av källmaterialet som har använts i utvärderingen.

ABSTRACT

Jyrkkä J, Itkonen L, Kiviniemi V, Lämsä E, Oravilahti T, Virta L. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine in the treatment of Alzheimer's disease. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2014. 22 p. ISBN 978-952-5624-46-5.

Alzheimer's disease is a progressive, degenerative brain disease that erodes memory and thinking skills. It affects the patient's ability to cope independently and puts a strain on family members. There is no cure for Alzheimer's disease. Depending on how far the disease has progressed, medical treatment usually includes acetylcholinesterase inhibitors (AChE inhibitor) and memantine. In this publication, we assess the therapeutic and economic value of the medical treatments used for Alzheimer's disease, particularly in terms of the concurrent use of AChE inhibitors and memantine, on the basis of literature, treatment guidelines and recorded material.

When correctly targeted, AChE inhibitors or memantine as monotherapy are likely to alleviate the symptoms of Alzheimer's disease. Studies show that although the alleviating effect of pharmacotherapies has been consistent, the actual effects have quite low clinical relevancy. Evidence of the benefits of the concurrent use of AChE inhibitors and memantine is insufficient and open to interpretation. The treatment guidelines regarding concurrent use are inconsistent. Since the preparation of the guidelines, the results of four randomised clinical trials have been published, with only one trial suggesting that the concurrent use of donepezil and memantine has a beneficial effect on cognition, function and behavioural symptoms. From the clinical perspective, however, the results of this study could not be considered clinically relevant.

The total cost of reimbursed medications for Alzheimer's disease in outpatient care amounted to approximately EUR 43 million. Patients paid more than half of the costs (EUR 22 million) themselves. There were 69,000 patients entitled to reimbursement. The concurrent use of AChE inhibitors and memantine in outpatient care was estimated to generate additional drug-related costs of approximately EUR 7 million. Medicines are also used for treating Alzheimer's disease in institutional care.

When assessing the therapeutic value of concurrent use, the key issue is balancing the clinically non-relevant benefits against the potential risks of pharmacotherapy. Risks quickly outweigh benefits if the therapeutic effect is not substantial. The concurrent use of AChE inhibitors and memantine clearly increases the direct cost of medicines. The economic value of concurrent use probably depends on whether or not it can delay institutional care.

The duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. In addition to both single technology and broad-based assessments, Fimea also produces compiled assessments, which are based on existing international assessments or literature, or the results of relevant original research. The quality of original materials is not systematically assessed. Furthermore, any interpretations of the results must be made with full awareness of the limited applicability of the therapeutic, and particularly economic, effects in Finnish conditions.

The results and perspectives presented in this compiled assessment do not replace the assessment made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including other illnesses. Information provided here can nevertheless offer support when making a decision about treatment and considering the differences between alternative therapies and their significance for the patient. For more detailed information, results and applicability of the original research, we recommend that readers study the source literature.

1 JOHDANTO

Alzheimerin taudin lääkehoitoja ehdotettiin Fimean arvioitavaksi loppuvuodesta 2013 kaikille avoimen Ehdota aihetta -palvelun kautta. Ehdotuksessa toivottiin riippumattoman tutkimusnäytön koostamista, jotta lääkehoidon käytännön vaikutuksia olisi helpompi arvioida Alzheimerin tautia sairastavia potilaita hoidettaessa.

Tässä arvioinnissa selvitetään kolmen Alzheimerin taudin hoidossa käytettävän asetyyliholiiniesteraasin estäjän (donepetsiilin, rivastigmiinin, galantamiinin) ja memantiinin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia. Erityistä huomiota kiinnitetään Suomessa yleistyneeseen AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäyttöön. Lisäksi arvioinnissa tarkastellaan Alzheimerin tautia sairastavan potilaan omaisten mahdollista rasittumista.

2 ARVIOINNIN TAVOITE

Arvioinnissa kuvataan Alzheimerin hoidon nykytilaa ja lääkkeiden käyttöä. Erityistavoitteena on koota näyttöä AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäytön hoidollisista vaikutuksista sekä sen kustannuksista. Arvioinnin tavoite on määritelty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. *Arviointikohteen määrittely.*

Väestö	Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavat potilaat
Arvioitava lääkehoito	AKE-estäjä (donepetsiili/rivastigmiini/galantamiini) + memantiini
Vertailuhoito	AKE-estäjä (donepetsiili/rivastigmiini/galantamiini) tai memantiini
Lopputulokset	Toimintakyky, kognitiiviset toiminnot, käytöshäiriöt, elämänlaatu, elossaoloaika, vaikutukset omaishoitajaan, laitoshoidon tarve, haitat, kustannukset
Aikahorisontti	Ei rajoituksia
Hoitoympäristö	Ei rajoituksia

Lääkehoitojen käytön sekä lääkekustannusten kuvailua ja arviointia varten käytettiin avohoidon osalta Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lääkemyyntirekisteriä sekä Kelan reseptirekisterin tietoja korvatuista lääkeostoista. Kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja lähdemateriaalit on esitetty luvussa 5.

3 ALZHEIMERIN TAUTI JA ARVIOITAVAT LÄÄKEHOIDOT

3.1 Esiintyvyys, oireet ja riskitekijät

Suomessa on arviolta noin 120 000 kognitiivisen toiminnan heikkenemisestä kärsivää potilasta (Käypä hoito 2010). Heistä 35 000:lla on lievä ja 85 000:lla vähintään keskivaikea dementia. Uusia dementiataasoisia muistisairauksia diagnosoidaan Suomessa vuosittain vähintään 13 000. Alzheimerin tauti on syynä eteneville muistioireille noin 70 %:lla potilaista. Pitkäaikaisessa laitoshoidossa olevista lähes kaikilla on dementoiva sairaus. Alzheimerin taudin esiintyvyys on yleisempää iäkkäillä. Maailmanlaajuisesti lähes 36 miljoonalla ihmisellä on dementiaa, ja 60 vuotta täyttäneillä sen esiintyvyyden on arvioitu olevan 5–7 % (Prince ym. 2013). Tulevina vuosikymmeninä sairastuneiden määrän arvellaan moninkertaistuvan.

Alzheimerin tauti on etenevä muistisairaus, joka vaikuttaa merkittävästi potilaan itsenäiseen toimintakykyyn ja kuormittaa lähiomaisia. Taudin kesto ensimmäisistä oireista kuolemaan on noin 12 vuotta (vaihteluväli 2–20 vuotta) (Remes 2014). Alzheimerin taudin keskeisiä ensioireita ovat muistitoimintojen ongelmat, erityisesti episodisen muistin heikkeneminen (Käypä hoito 2010). Muita myöhäisemmissä taudin vaiheissa esiintyviä oireita ovat päivittäisten toimintojen heikentyminen, käytösoireet sekä lahtuminen ja inkontinenssi. Oireet yleistyvät ja vaikeutuvat sairauden edetessä. Sairauden vaiheet ovat luokiteltavissa kliinisten oireiden perusteella varhaiseen, lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan Alzheimerin tautiin.

Ikä on merkittävin riskitekijä Alzheimerin taudille. Alzheimerin taudin riskiä lisäävät yleisesti myös sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät, kuten korkeat verenpaine-, kolesteroli- ja insuliiniarvot, ylipaino, tupakointi ja liikunnan vähäisyys. Edellä mainitut ovat myös aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöitä, ja aivoverenkiertosairauksiin liittykin usein kognition heikkeneminen ja muistiongelmat. Erietyisesti iäkkäillä yleistyvä etenevän muistisairauden alatyyppejä on Alzheimerin taudin ja aivoverenkiertosairauden yhdistelmä. Samanaikaisesti Alzheimerin taudin kanssa voi esiintyä myös Lewyn kappale -tautia tai Parkinsonin tautia. Usein etenkin iäkkäillä potilailla nähdään neuropatologisten muutosten lisäksi Lewyn kappale -patologiaa, jolloin oirekuvassa voi olla mukana piirteitä Lewyn kappale -taudista tai Parkinsonin taudista.

3.2 Hoitosuositukset ja hoidon toteutus

Alzheimerin tautiin ei ole parantavaa hoitoa. Hoidon perusta on lääkehoito, jolla oireita voidaan lievittää (Käypä hoito 2010). Tavoitteellisinta olisi aloittaa hoito mahdollisimman varhaisessa taudin vaiheessa. Varhaisessa tai lievässä vaiheessa hoito aloitetaan asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjällä. Jos Alzheimerin tautiin liittyy samanaikainen aivoverenkiertosairaus, valitaan lääkkeeksi galantamiini. Taudin edetessä tai AKE-estäjän tehon hiipuessa hoitoon lisätään memantiini. Memantiinia voidaan käyttää monoterapiana jo taudin aiemmassa vaiheessa, jos AKE-estäjä ei jostain syystä sovi.

Lääkehoidon tarkoitus on taudin alkuvaiheessa vakiinnuttaa tautitilanne tai hidastaa oireiden ilmenemistä (Käypä hoito 2010). Myöhemmissä vaiheissa tavoitteena on säilyttää tai kohentaa potilaan toimintakykyä sekä lieventää käytösoireita. Tehottomaksi todettu hoito tulee lopettaa. Lopettamisen perusteita ovat myös vaikeat haittavaikutukset tai ongelmat hoidon toteuttamisessa.

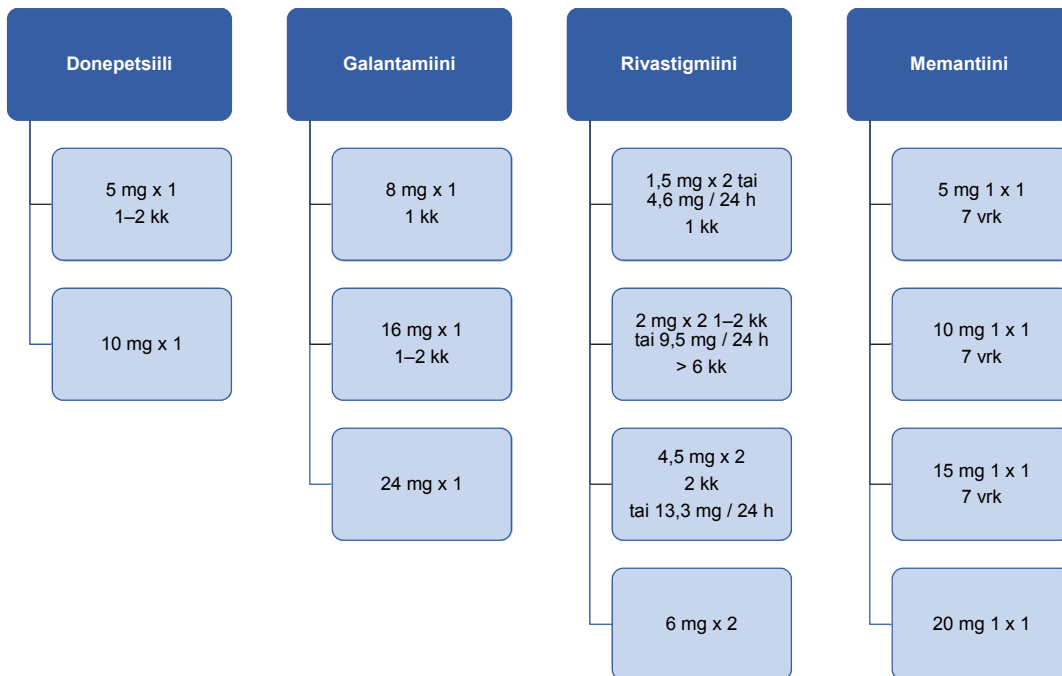
Lääkityksen sopivuus tulee arvioida 2–3 kuukautta hoidon aloituksesta (Käypä hoito 2010). Hoidon vastetta tautitilanteeseen arvioidaan puolen vuoden kuluttua aloituksesta. Vasteen arviointi perustuu potilaan kognitioon, omatoimisuuteen ja käytösoireisiin. Vastetta arvioidaan jatkossa 6–12 kuukauden välein, ongelmien ilmaantuessa tiheämmin. Lääkehoidon toteutumista ja hoitomyöntyvyyttä tulee seurata säännöllisesti. Alzheimerin taudin hoidon tavoitteisiin kuuluu lisäksi käytösoireiden ehkäisy ja hoito, muiden oheissairauksien hoito sekä kokonaisvaltainen kuntoutus, ohjaus ja tuki.

3.3 Lääkehoidot ja käyttöaiheet

AKE-estäjien valmisteyhteenvedonmukainen käyttöaihe on lievän tai kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito (valmisteyhteenvedot). Rivastigmiinin toinen virallinen käyttöaihe on lievän ja keskivaikean idiopaattisen Parkinsonin tautiin liittyvän demencian oireenmukainen hoito. Donepetsiili ja galantamiini ovat kerran vuorokaudessa suun kautta annosteltavia valmisteita, rivastigmiinista on saatavilla kahdesti päivässä annosteltavat kapselit ja oraaliliuos sekä kerran vuorokaudessa vaihdettava laastari. Kunkin lääkeaineen annosta nostetaan kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta, iäkkäillä potilailla annosta tulee lisätä hitaammin (**kuvio 1**).

Erityistä varovaisuutta AKE-estäjien käytössä tulee noudattaa potilailla, joilla on sairas sinus -oireyhtymä ilman tahdistinta tai tuore mahahaava tai joille on hiljattain tehty suolistoleikkaus (valmisteyhteenvedot). Mikäli potilaalla on vaikea astma, keuhkohtaumatauti, epästabili angiina, tuore sydäninfarkti tai munuaisten tai maksan vaikea vajaatoiminta, käyttöä tulee harkita. Antikolinergiset lääkkeet, kuten virtsatie spasmolyytit, trisykliset masennuslääkkeet ja perinteiset psykoosilääkkeet, heikentävät AKE-estäjien tehoa.

Glutamaattireseptoria (NMDA-reseptori) salpaava memantiini annostellaan suun kautta kerran vuorokaudessa. Annosta titrataan ylöspäin viikon sykleissä (**kuvio 1**). Memantiinia tulee käyttää varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Se ei sovi yhteen dekstrometrofaanin, esketamiinin, amantadiinin ja fenytoiinin kanssa.



Kuvio 1. Alzheimerin taudin lääkkeiden annostelu (mukaillen Hallikainen 2014).

4 LÄÄKEHOITOJEN KÄYTTÖ SUOMESSA

4.1 Alzheimerin taudin lääkkeiden käyttö

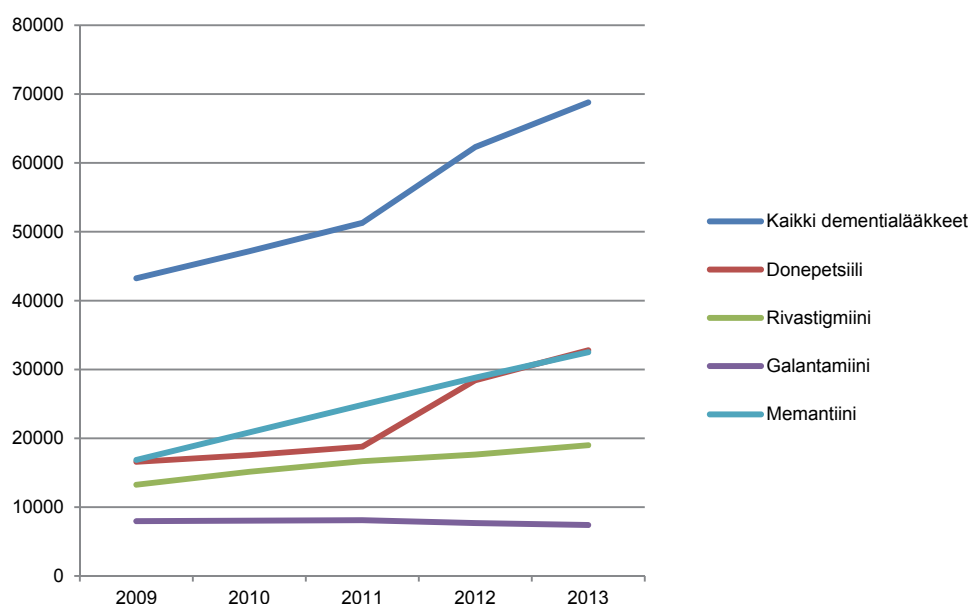
Suurin osa Alzheimerin taudin lääkkeistä käytetään avohoidossa. Vuoden 2013 tukkumyynnin perusteella arviolta 20 % Alzheimerin taudin lääkkeistä käytetään laitoshoidossa (n. 17 500 potilasta), eikä osuus siten näy Kelan korvaustiedoissa. Arviolta joka viides 80 vuotta täyttänyt suomalainen käyttää Alzheimerin taudin lääkkeitä (Virta 2013).

Arviolta 70 % Alzheimerin taudin lääkkeistä määrätään Alzheimerin taudin hoitoon (Käypä hoito 2010). Alzheimerin taudin lisäksi AKE-estäjät ovat ensisijaislääkkeitä myös Parkinsonin tautiin tai Lewyn kappale -tautiin liittyvissä demensioissa.

Viime vuosien aikana Alzheimerin taudin lääkkeiden kulutus on kasvanut, ja erityisesti donepetsiilin ja memantiinin käyttö on lisääntynyt (**kuvio 2**). Vuonna 2013 Alzheimerin taudin lääkkeistä korvauksia sai avohoidossa lähes 70 000 suomalaista, mikä on noin 20 000 henkeä enemmän kuin vuonna 2011.

Alzheimerin taudin lääkkeet ovat peruskorvattavia tai rajoitetusti peruskorvattavia, joten avohoidon käyttäjämäärät kirjautuvat melko kattavasti Kelan reseptirekisteriin. Rekisteristä ei saada identifioitua lääkkeen käyttöaihetta eli tietoa siitä, mihin muistisairauteen lääke oli määrätty.

Korvauksia saaneiden lkm



Kuvio 2. Alzheimerin taudin lääkkeistä korvauksia saaneiden määrä avohoidossa v. 2009–2013 (Kelasto 2014).

Pelkästään AKE-estäjistä korvauksia saaneiden määrä lisääntyi kaksinkertaiseksi vuosien 2011 ja 2013 välillä (**taulukko 2**). Muutos johtuu donepetsiilin käytön yleistymisestä. Lisääntyneen käytön taustalla on geneeristen valmistajien tulo markkinoille ja alkuvuodesta 2012 voimaan tullut peruskorvauksen laajennus (etuuden saanti ilman B-lausuntoa) (Virta 2013).

Taulukko 2. Alzheimerin taudin lääkkeitä ja niiden yhdistelmistä korvauksia saaneiden avohoidon potilaiden määrät v. 2011 ja 2013 (Kelan reseptirekisteri).

	Korvauksia saaneiden avohoidon potilaiden lukumäärä	
	2011	Vuosi 2013
Pelkkä donepetsiili	11 233	21 415
Pelkkä rivastigmiini	9 639	9 809
Pelkkä galantamiini	4 693	3 678
Vähintään 2 eri AKE-estäjää*	910	1 373
Pelkkä memantiini	9 365	11 818
AKE-estäjä + memantiini	15 541	20 744
Yhteensä	51 381	68 837

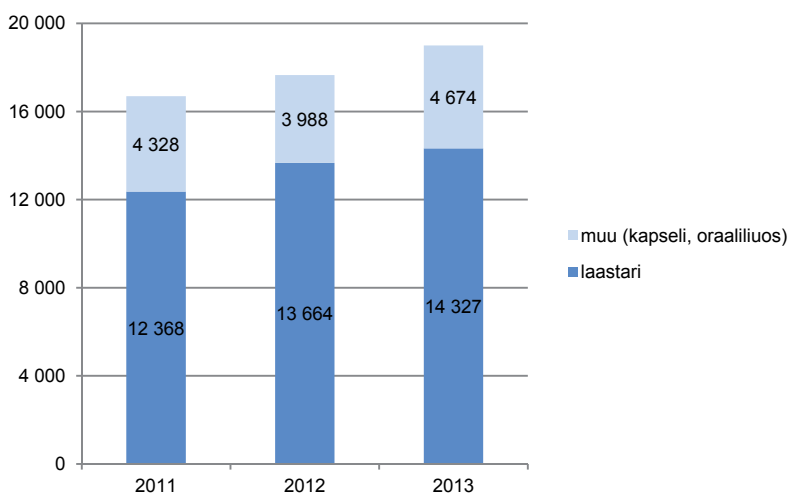
* Todennäköinen selitys lääkkeen vaihto toiseen AKE-estäjään ko. kalenterivuoden aikana

4.2 Laastarivalmisteen käyttö

Kaupan olevista Alzheimerin taudin lääkkeitä ainoastaan rivastigmiinia on saatavilla laastarimuodossa. Laastaria päädytään yleensä käyttämään suun kautta otettavien valmisteiden sijaan, koska laastaria käytettäessä annostelu tapahtuu kerran päivässä ja ruoansulatuskanavan haitat ovat vähäisempiä.

Viime vuosien aikana rivastigmiinista on saanut vuosittain korvauksia hieman alle 20 000 dementiapotilasta. Vuosina 2011–2013 rivastigmiinivalmisteita ostaneista dementiapotilaista suurin osa (n. 75 %) käytti laastarivalmistettä (kuvio 3). Muita käytössä olevia lääkemuotoja ovat kapseli ja oraali-liuos.

Korvauksia saaneiden lkm



Kuvio 3. Rivastigmiinivalmisteista korvauksia saaneiden määrä vuosina 2011–2013 (Kelan reseptirekisteri).

4.3 AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäyttö

Avohoidossa Alzheimerin taudin lääkkeitä sai korvauksia 51 381 potilasta vuonna 2011 ja 68 837 potilasta vuonna 2013 (kuvio 2, taulukko 2). Kumpanakin tarkasteluvuonna 30 % potilaista oli saanut korvauksia sekä AKE-estäjästä että memantiinista. Suurin osa tästä lienee yhteiskäyttöä, mutta osa voi johtua AKE-estäjän vaihtamisesta memantiiniin tai päinvastoin.

5 LÄÄKEHOITOJEN VAIKUTUKSET JA VERTAILU

5.1 Tausta ja menetelmät

Alzheimerin taudin hoidossa käytettävistä lääkehoidoista on tehty useita katsauksia ja HTA-raportteja. Näiden tuloksia on esitetty runsaasti sekä kirjallisuudessa että arviointiyksiköiden raporteissa. Vuoden 2010 muistisairauksien Käypä hoito -suosituksessa on tarkasteltu laajasti aiheeseen liittyvää tutkimustietoa (Käypä hoito 2010). Myös Iso-Britannian arviointiyksikkö NICE tarkasteli asiaa vuonna 2011 (NICE 2011).

Tämä arviointikooste perustuu sekä Käyvän hoidon että NICE:n katsauksen päätuloksiin. Memantiinin ja AKE-estäjien yhteiskäyttöä koskevan tiedon ajantasaisuus tarkistettiin erikseen kirjallisuushaulla. Yhteiskäyttöä tarkasteltiin erityisesti siksi, että yhteiskäytöstä on suosituksia tehtäessä ollut hyvin vähän käytettävissä olevaa tutkimusnäyttöä. Lisäksi käytettävissä ollut tutkimusnäyttö mahdollisesti erilaisiin johtopäätöksiin päätyminen.

5.2 AKE-estäjät

Keskeisiä johtopäätöksiä AKE-estäjien välisestä vertailusta Käypä hoito -suosituksessa vuodelta 2010 ja NICE:n katsauksessa vuodelta 2011:

- AKE-estäjien on todettu vaikuttavan suotuisasti kognitioon, omatoimisuuteen sekä yleisvaikutelmaan. Käyttöoireet saattavat vähentyä, mutta vaikutuksen suuruus ja luonne ovat epäselviä. (Käypä hoito 2010, NICE 2011.)
- AKE-estäjät saattavat viivästyttää laitoshoitoon joutumista, mutta näyttö on hyvin rajallista. Vaikutuksista elinaikaan ei ole näyttöä. (NICE 2011.)
- AKE-estäjien välillä ei ole näyttöä kliinisesti merkittävistä eroista toivotuissa vaikutuksissa lievän ja keskivaikean Alzheimerin taudin hoidossa. (Käypä hoito 2010, NICE 2011.)
- Tyypillisiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus ja huimaus. Eri AKE-estäjien ja annostusten haittaprofiileissa on joitakin eroja. Laastarimuotoisen rivastigmiinin ruuansulatuskanavaan kohdistuvat haitat ovat vähäisempiä. (Käypä hoito 2010, valmisteyhteenvedot.)

5.3 Memantiini

Johtopäätökset memantiinista:

- Memantiini annoksella 20 mg x 1 kohentaa kognitiota, parantaa tai vakauttaa yleisvaikutelmaa ja kohentaa omatoimisuutta keskivaikeaa ja vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla. Lisäksi memantiini vähentää käyttöoireita keskivaikeassa ja vaikeassa Alzheimerin taudissa. (Käypä hoito 2010.)
- Memantiini kohentaa yleisvaikutelmaa ja kognitiota, mutta sillä ei liene vaikutusta omatoimisuuteen ja käyttöoireisiin lievässä Alzheimerin taudissa. (Käypä hoito 2010.)
- Yleisimpiä memantiinin haittavaikutuksia ovat huimaus, uneliaisuus, päänsärky, ummetus ja kohonnut verenpaine. (Käypä hoito 2010, valmisteyhteenvedot.)

5.4 AKE-estäjien ja memantiinin yhteiskäyttö

Yhteiskäytöstä on suosituksia tehtäessä ollut käytettävissä hyvin vähän tutkimusnäyttöä. Tutkimusnäytön tulkinta ei ole yksiselitteistä. NICE:n uusimman suosituksen (NICE 2011) mukaiset johtopäätökset AKE-estäjien ja memantiinin yhteiskäytöstä poikkeavat suomalaisesta hoitokäytännöstä sekä

aiemmista suosituksista. Suomalaisessa hoitokäytännössä AKE-estäjään liitetään usein memantiini pitkälle edenneen Alzheimerin taudin hoidossa (Käypä hoito 2010). Uusimmassa suosituksessaan NICE ei suosittelen yhteiskäyttöä. Katsauksen mukaan yhteiskäytöstä ei ole todettu olevan hyötyjä (NICE 2011).

Tässä katsauksessa pyrittiin selvittämään, onko AKE-estäjien ja memantiinin yhteiskäytöstä julkaistu oleellista uutta tietoa edellä käsiteltyjen suositusten jälkeen.

5.4.1 Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaussa pyrittiin tunnistamaan vuoden 2010 jälkeen tulleet memantiinin ja AKE-estäjän yhteiskäyttöä koskevat satunnaistetut hoitokokeet NICE:n katsauksen täydentämiseksi. Haku tehtiin PubMed- ja Clinical Trials -tietokantoihin. **Taulukossa 3** on kuvattu käytetyt hakukriteerit.

Taulukko 3. Kirjallisuuskatsauksen hakukriteerit (24.9.2014).

Tietokanta	Hakusanat
PubMed	(((((donepezil OR rivastigmine OR galantamine OR acetylcholinesterase inhibitor[Title/Abstract])) AND memantine[Title/Abstract]) AND Alzheimer's disease[Title/Abstract]) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2014/09/24"[Date - Publication])) AND (((("randomized controlled trial"[Filter]))) AND "english"[Language]))
Clinical Trials	Interventional Studies memantine AND (donepezil OR rivastigmine OR galantamine) Phase 3, 4

Kirjallisuushaussa tunnistettiin PubMedista kymmenen artikkelia, joista hylättiin viisi otsikon ja yksi tiivistelmän perusteella. Pääasiallisena hylkäyssyyneä oli se, että satunnaistetussa kokeessa ei käsitelty AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäyttöä. Yksityiskohtaiseen tarkasteluun valikoitui neljä artikkelia.

Clinical Trials -tietokannasta löydettiin yhdeksän tutkimusta. Näistä rajattiin pois kuusi tutkimusta. Tutkimukset eivät käsitelleet yhteiskäyttöä satunnaistetussa asetelmassa tai primääristi hoitoon liittyviä kliinisiä tulomuuttujia. Lisäksi kahden tutkimuksen tiedot löytyivät aiemmin PubMed-haussa. Yhden tutkimuksen (NCT1921972) tuloksia ei löydetty.

Kokonaisuudessaan uusia satunnaistettujen hoitokokeiden tuloksia AKE-estäjien ja memantiinin yhteiskäytöstä löytyi neljästä tutkimuksesta.

5.4.2 Kirjallisuushaun tulokset yhteiskäytöstä

Neljästä tunnistetusta tutkimuksesta yhdessä oli tarkasteltu donepetsiilin ja memantiinin yhdistelmähoitoa ja muut kolme tutkimusta selvittivät rivastigmiinin ja memantiinin yhdistelmähoitoa dementiaan hoidossa. Vertailuhoitona kaikissa tutkimuksissa käytettiin pelkkää AKE-estäjää.

Donepetsiili vs. donepetsiili ja memantiini

Donepetsiilin ja memantiinin yhteisvaikutusta selvittäneessä kohtalaisen pitkässä (52 vko), satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin suotuisia vaikutuksia kognitioon, toimintakykyyn ja käytösoireisiin (Howard ym. 2012). Donepetsiiliä käyttävillä potilailla, joille lisättiin memantiini, SMMSE-pisteet (standardoitu MMSE) olivat seurantajakson (1 vuosi) aikana keskimäärin 1,2 (95 %:n luottamusväli 0,6–1,8) pistettä korkeammat verrattuna niihin potilaisiin, jotka jatkoivat pelkällä donepetsiilillä (Howard ym. 2012). BADLS-pisteet olivat puolestaan 1,5 (95 %:n luottamusväli 0,3–2,8) ja NPI-pisteet 4 (99 %:n luottamusväli 0,6–7,4) pistettä matalammat.

Tutkijat olivat määritelleet etukäteen pienimmiksi kliinisesti merkittäviksi vaikutuksiksi piste-erot 1,4 (SMMSE), 3,5 (BADLS) ja 8 (NPI). Tutkimuksessa tällaisia eroja ei saavutettu, joten tutkijoiden johtopäätös oli, että erot eivät ole kliinisesti merkittäviä. Näin yhteiskäytöstä ei katsottu olevan merkittävää hyötyä.

Rivastigmiini vs. rivastigmiini ja memantiini

Kahdessa rivastigmiinilaastarin ja memantiinin yhteiskäytön vaikutusta dementiaoireisiin selvittäneessä puolen vuoden satunnaistetussa, kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkittävää muutosta yhdistelmähoitoa käyttäneiden ja pelkkää rivastigmiinia käyttäneiden välillä MMSE-

pisteissä (Farlow ym. 2010, Choi ym. 2011). Merkittävää muutosta ei ollut myöskään havaittavissa potilaan päivittäisessä toimintakyvyssä.

Yhdessä puoli vuotta kestäneessä satunnaistetussa kliinisessä kokeessa tarkasteltiin ApoE-geenimuunnoksen (apolipoproteiini-E-ε4) vaikutusta rivastigmiinilaastarin ja memantiinin yhdistelmähoidon tehoon verrattuna rivastigmiini-monoterapian tehoon (Han ym. 2012). Tulosten perusteella MMSE-pisteissä ei ole havaittavissa muutosta ApoE-geenimuunnosta kantavilla verrattuna potilaisiin, jotka eivät kannata ApoE-geenimuunnosta. Kohtalaista dementiaa (MMSE ≤ 15) sairastavista ApoE-geenimuunnosta kantavista yhdistelmähoidon käyttäjistä isommalla osalla oli havaittavissa vaste päivittäiseen toimintakykyyn (high-level) kuin vastaavilla geenimuunnosta kantamattomilla dementiaipotilailla. Tutkittavien määrä oli kuitenkin erittäin pieni, minkä vuoksi kovin suoraviivaisia johtopäätöksiä tämän tutkimuksen perusteella ei kannata tehdä.

5.5 Johtopäätökset

AKE-estäjä tai memantiini monoterapiana

Kokonaisuutena edellä mainittujen suositusten (Käypä hoito 2010, NICE 2011) perusteella voitaneen todeta, että AKE-estäjien toivottujen vaikutusten väliset erot eivät ole kliinisesti merkittäviä. Oikein kohdennettuna AKE-estäjien tai memantiinin käytöstä vaikuttaa olevan hyötyä Alzheimerin taudin oireiden hoidossa. Sen sijaan tautiprosessin etenemiseen millään hoidoista ei todennäköisesti ole vaikutusta.

AKE-estäjän ja memantiinin yhteiskäyttö

Yhteiskäyttöä harkittaessa on kiinnitettävä huomiota hoidon vaikutuksiin sekä yhteiskäytöstä aiheutuviin kustannuksiin. Hoidollisen arvon arvioinnissa keskeisellä sijalla tulisi olla vaikutukset Alzheimerin taudin oireisiin ja sairauden etenemiseen sekä elämänlaatuun ja omaisen jaksamiseen. Kustannusten tarkastelussa ratkaisevaa on lääkekustannusten lisäksi erityisesti hoidon vaikutus potilaan laitoshoitoon siirtymiseen.

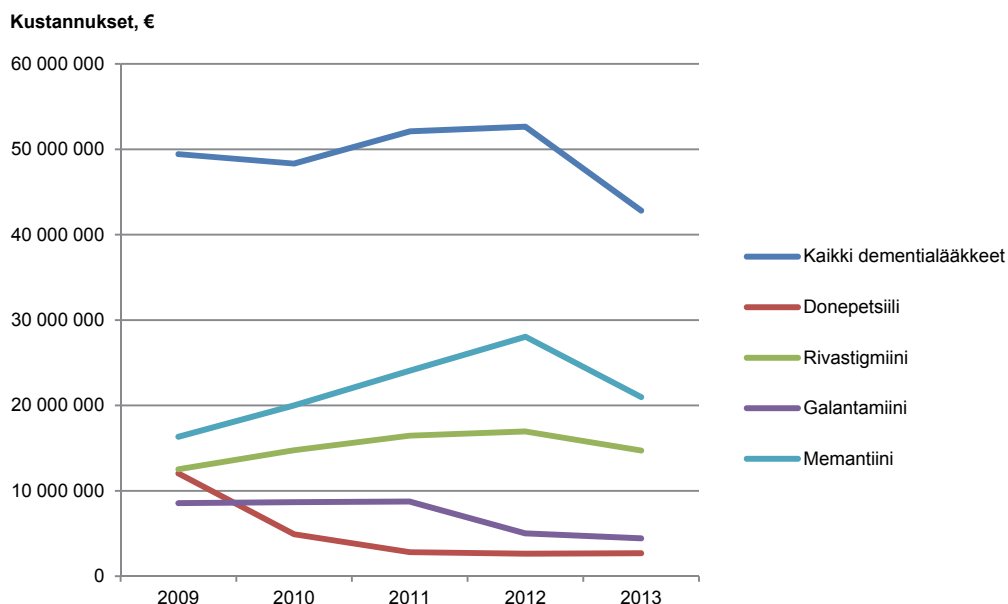
Näyttö yhteiskäytön hyödyistä on vaatimatonta ja monitulkintaista. Yhteiskäytön on osoitettu yksittäisessä hoitokokeessa vaikuttavan kognitioon, toimintakykyyn ja käytösoireisiin. Vaikutukset olivat johdonmukaisia mutta pieniä ja usein kliinisesti merkityksettömiä. Näyttöä yhteiskäytön vaikutuksesta elinikaan tai sairauden etenemiseen ei ole.

Yhteiskäytön hoidollisen arvon kannalta kysymys on siitä, ylittävätkö kliinisesti merkityksettömät hyödyt hoidosta seuraavat haitat. Potilaan käytössä olevien lääkkeiden määrän lisääntyminen johtaa haittojen ja haitallisten yhteisvaikutusten riskin kasvamiseen. Mikäli haittoja ilmenee, hyötyhaittasapaino kääntyy nopeasti negatiiviseksi, koska hoitovaikutukset ovat pieniä. Tällöin yhteiskäyttö ei todennäköisesti ole perusteltua. Toisaalta, mikäli yhteiskäytöstä ei koidu potilaalle merkittäviä haittoja ja sillä voitaisiin siirtää laitoshoidoa myöhemmäksi, yhteiskäyttö on kannattavaa.

6 LÄÄKEKUSTANNUSTEN ARVIOINTI JA TALOUDELLISET NÄKÖKULMAT

6.1 Lääkehoidon kustannusten kehitys

Alzheimerin taudin lääkkeiden käyttö on yhä yleisempää, mutta kustannuskehityksen suunta on sekä yhteiskunnan että potilaiden näkökulmasta laskeva. Kustannusten aleneminen johtuu pääsääntöisesti geneerisestä substituutiosta. Tarkastelujakson (2009–2013) ajalle osuu sekä korvattavuuden laajenemisia, geneeristen valmisteiden markkinoille tuloja että käyttäjämäärän kasvua. Siten lukuja voi pitää suoraan vertailukelpoisina vain Kelan korvauskustannuksien osalta, mutta niistä voi todeta myös voimakkaan kokonaiskustannusten laskun. Vaikka sekä korvauksensaajien osuus että käyttäjien lukumäärä ja kulutettu lääkemäärä ovat kasvaneet, dementiaan lääkehoidon kustannukset laskivat vuoden 2013 aikana 10 miljoonaa euroa (kuvio 4).



Kuvio 4. Korvattavien Alzheimerin taudin lääkkeiden kokonaiskustannukset avohuollossa v. 2009–2013 (Kelasto 2014).

Vuonna 2013 avohuollon korvattavien Alzheimerin taudin lääkkeiden kokonaiskustannukset olivat 42,8 miljoonaa euroa, joista potilaiden maksama osuus oli runsas puolet eli 22 miljoonaa euroa. Vuonna 2013 Alzheimerin taudin lääkkeen ostokerran keskimääräiset kustannukset olivat 118 euroa, joista potilaan kustannuksiksi jäi 57 euroa. Yksittäisen potilaan kohdalla maksuosuuteen kuitenkin vaikuttaa mahdollinen vuosittainen lääkekaton ylittyminen. Korvauskäytäntöjen vuoksi vuoden 2013 korvaustieto kuvaa avohuollon Alzheimerin taudin lääkkeiden lääkekustannuksia kokonaisuudessaan kattavammin kuin vanhemmat tiedot.

Donepetsiili sai korvattavuuslaajennuksia maaliskuussa 2012, rivastigmiini joulukuussa 2012, memantiini joulukuussa 2012 ja galantamiini heinäkuussa 2014. Korvattavuus vaihtelee valmistekohtaisesti, ja laajennuksista huolimatta osa valmisteista on edelleen vain rajoitetusti peruskorvattavia (korvausoikeus 307). Hankittaessa rajoitetusti peruskorvattavaa valmistetta ilman korvausoikeutta siitä ei makseta korvausta lainkaan eikä se siten kirjaudu Kelan tietoihin. Aikaisempina vuosina, jolloin Kelan korvauskriteerit olivat nykyistä tiukemmat, rekisterin ulkopuolelle jääneet ostot olivat to-

dennäköisesti nykyistä yleisempiä aloitettaessa lääkitystä lieviin tapauksiin. **Kuviota 4** luettaessa on siten huomioitava, että tiedon kattavuus vaihtelee eri lääkeaineilla eri ajankohtina.

6.2 Lääkekustannukset

Lääkekorvaustilaston perusteella lasketut keskimääräiset potilaskohtaiset vuosikustannukset vuonna 2013 olivat 82 euroa donepetsiilin, 775 euroa rivastigmiinin, 600 euroa galantamiinin ja 645 euroa memantiinin käyttäjillä. AKE-monoterapian keskimääräiset vuosikustannukset on siten 331 euroa käyttäjää kohti. Tablettimuotoista donepetsiiliä, rivastigmiiniä tai galantamiinia monoterapiana käyttäville keskimääräiset vuosikustannukset ovat 158 euroa.

Erityisesti rivastigmiinin kohdalla tablettien viitehinnan perusteella laskettujen vuosikustannusten (n. 160 €) ja todellisten keskimääräisten vuosikustannusten (775 €) ero on suuri. Ero selittyy pitkälti rivastigmiinin laastarimuodolla, jolla ei ole rinnakkaisvalmistetta. Päivittäiskäytössä rivastigmiinilaastarista (9,5 mg/24 h) koituu yli 1 000 euron vuosikustannukset käyttäjää kohti. Rivastigmiinilaastarin vuosittaiset lisäkustannukset tablettimuotoon tai muuhun AKE-estäjään verrattuna ovat siten noin 900 euroa.

Yhteiskäytön lääkekustannukset

Avohoidossa vuonna 2013 rivastigmiiniä käytti noin 19 000 potilasta, joista noin 15 000 käytti laastarivalmistetta. AKE-estäjän monoterapiassa rivastigmiiniä käytti noin 10 000 potilasta (28 % monoterapiapotilaista), joten yhdistelmä lääkehoitoja saavien joukossa rivastigmiinin käyttäjiä on noin 40 %. Vaikuttaa siltä, että rivastigmiinin käyttö erityisesti laastarimuodossa koetaan mielekkääksi yhdistelmähoidossa.

Alzheimerin taudin lääkkeiden kustannukset sekä potilaille että yhteiskunnalle ovat kymmenien miljoonien luokkaa. Memantiinin lisääminen hoitoon aiheuttaa tällä hetkellä yli 13 miljoonan euron lisäkustannukset vuodessa (645 €/potilas). Sen sijaan jos AKE-estäjä korvataan memantiinilla, kustannukset kasvavat vain noin 6 miljoonalla eurolla. Näin ollen voidaan arvioida, että yhteiskäytöstä koituu ainakin 7 miljoonan euron vuotuiset lisäkustannukset. On kuitenkin huomioitava, että potilaskohtainen kustannusmuutos riippuu oleellisesti käytetyn AKE-estäjän lääke muodosta. Esimerkiksi hoito donepetsiilitableteilla maksaa keskimäärin 85 euroa ja rivastigmiinilaastareilla 1 000 euroa vuodessa.

6.3 Onko resurssien käyttö optimaalista?

Taloudelliselta kannalta katsottuna yhteiskäyttö lisää selvästi suoria lääkekustannuksia. Mikäli hoito kuitenkin viivästyttää potilaan siirtymistä laitoshoitoon, yhteiskäyttö voi tuottaa merkittävää säästöä. Näytönaste yhdistelmähoidon vaikutuksista laitoshoitoon siirtymiseen on erittäin matala, ja satunnaistetuissa tutkimuksissa vaikutuksesta ei ole näyttöä. Satunnaistetussa kokeessa saatu näyttö vaikutuksista käytösoireisiin kuitenkin tukee tätä oletusta, sillä hallitsemattomat käytösoireet ovat merkittävä tekijä laitoshoitoon siirtymiselle. Yhteiskäytön taloudellinen arvo riippuu todennäköisesti siitä, pystytäänkö yhteiskäytöllä viivästyttämään laitoshoitoon siirtymistä.

7 POTILAS- JA OMAISNÄKÖKULMA

Alzheimerin taudilla on merkittävä vaikutus sekä sairastuneen että hänen omaistensa arkeen ja elämänlaatuun. Etenevä sairaus heikentää sairastuneen toimintakykyä asteittain ja riippuvuus muista ihmisistä lisääntyy.

7.1 Potilasnäkökulma

Taudin edetessä esiintyy tyypillisesti toimintakyvyn laskua, kuten vaikeuksia kotiaskareissa ja päivittäisistä toiminnoista suoriutumisessa, eksymistä, hygienian heikentymistä ja inkontinenssia. Nämä edellyttävät päivittäistä apua omaisilta tai hoitohenkilökunnalta. Käyttöoireita esiintyy lähes jokaisella muistisairaalla jossakin taudin vaiheessa (Käypä hoito 2010).

Ensisijaista on ehkäistä käyttöoireita hyvällä taudin perushoidolla, virikkeillä ja toimintaterapialla. Tilapäisesti käytettävät psyykenlääkkeet auttavat masennukseen sekä levottomuus- ja psykoosioireisiin, mutta esimerkiksi kuljeskeluun, tavaroiden piilotteluun, huuteluun, hyperseksuaalisuuteen tai itSENSÄ vahingoittamiseen niillä ei ole vaikutusta. Oireet rasittavat merkittävästi potilasta ja hänen läheisiään.

7.2 Omaisten kuormittuminen

Kuormittuvuus määritellään fyysisinä, psykologisina, emotionaalisina, sosiaalisina ja taloudellisina haasteina, joita läheiset kohtaavat potilaan sairauden myötä (Bullock 2004). Käytännössä näitä haasteita ovat esimerkiksi potilaan persoonallisuuden muutokset, keskustelutaitojen heikkeneminen, sairautentunnon puute, vaikeudet huolehtia ruokailusta, siivouksesta tai raha-asioista sekä haluttomuus avun vastaanottamiseen (Muistiliitto 2014).

Käyttöoireilla ja sosiaalisen kanssakäymisen vaikeuksilla on todettu yhteys omaishoitajan kuormittumiseen (Mohamed ym. 2010). Muita omaishoidon kannalta tärkeitä tekijöitä ovat muun muassa potilaan heikko elämänlaatu ja potilaan hoitoon käytetty aika sekä hoidosta aiheutuvat kustannukset (Jones ym. 2014). Omaishoitajat tarvitsevat tukea yksilöllisen hoidon toteuttamiseen kotona (Richter ym. 1995). Heidän rasittuminen lisää potilaan laitoshoidon joutumisen riskiä (Bullock 2004, Miller ym. 2012). Omaishoitajien jaksamisen tukeminen on tärkeä osa tavoitteellista Alzheimerin taudin hoitoa.

7.3 Omaishoitajien hoitoon kohdistamat odotukset

Omaishoitajat priorisoivat potilaan hyvää elämänlaatua ja kognitiivisten toimintojen säilymistä sekä toivovat lääkityksen enemmän viivyttävän laitoshoidon joutumista kuin lisäävän elinaikaa (Karlavish ym. 2000). Omaishoitajille lääkehoito antaa toivoa taudin hitaammasta etenemisestä, vaikka lääkehoidon vaikutukset eivät ole selkeästi omaisten havaittavissa (Smith ym. 2011). Alzheimerin taudin potilaita hoitavat omaiset kaipaavat enemmän tietoa sairaudesta ja sen etenemisestä sekä lääkehoidon käytännön toteutuksesta (Molinuevo ym. 2012). Havaintotutkimuksissa on raportoitu omaishoitajien näkökulmia laastarivalmisteiden suotuisista vaikutuksista potilaiden hoitomyöntyvyyteen ja hoidon toteutukseen (Blesa ym. 2007, Boada ym. 2013, Gauthier ym. 2013, René ym. 2014).

7.4 Potilas ja omainen osana hoidon kokonaisuutta

Alzheimerin tauti on sairaus, joka vaikuttaa paitsi potilaaseen myös kuormittaa merkittävästi omaisia. Lääkehoito on vain osa potilaan hoitokokonaisuutta. Hoidon kokonaisvaltainen onnistuminen edellyttää toimivaa hoitoketjua sekä yksilöllistä hoitosuunnitelmaa (Käypä hoito 2010). Huomiota hoidon suunnittelussa tulee kiinnittää myös potilasta hoitavan omaisen tai läheisen jaksamiseen. Sairauden alussa tarvittava apu on henkistä tukemista, ja myöhemmin apua tarvitaan omaiselta lähes kaikkiin käytännön asioihin.

Adler G, Mueller B, Articus K. The transdermal formulation of rivastigmine improves caregivers burden and treatment adherence of patients with Alzheimer's disease under daily practice conditions. *Int J Clin Pract* 2014; 68:465–70.

Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Lane R, Thomas SK. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(Suppl 1):S23–S28.

Boada M, Arranz FJ. Transdermal is better than oral: observational research of the satisfaction of caregivers of patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013;35:23–33.

Bullock R. The needs of the caregiver in the long-term treatment of Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18: S17–S23.

Choi SH, Park KW, Na DL, ym. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1375–83.

Duodecim-lääketietokanta. Donepetsiili, rivastigmiini, galantamiini, memantiini [siteerattu 17.11.2014]. www.terveysportti.fi. tekstiviite: (valmisteyhteenvetot)

Farlow MR, Alva G, Meng X, ym. A 25-week, open-label trial investigating rivastigmine transdermal patches with concomitant memantine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:263–9.

Gauthier S, Robillard A, Cohen S, ym. Real-life effectiveness and tolerability of the rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: the EMBRACE study. *Curr Med Res Opin* 2013;29:989–1000.

Hallikainen M. Alzheimerin taudin nyky lääkehoito ja lääkekehityksen haasteet. *Sic!* 2014;4(1):14–8.

Han HJ, Kim BC, Lee JY, ym. Response to rivastigmine transdermal patch or memantine plus rivastigmine patch is affected by apolipoprotein E genotype in Alzheimer patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34:167–73.

Howard R, McShane R, Lindesay J, ym. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893–903.

Jones RW, Romeo R, Trigg R, ym. Dependence in Alzheimer's disease and service use costs, quality of life and caregiver burden: the DADE study. *Alzheimer & Dementia* (in press), 2014.

Karlawish J, Klocinski M, Merz J, ym. Caregivers' preferences for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;55:1008–14.

Kela. Tilastotietokanta Kelasto [siteerattu 17.11.2014]. www.kela.fi/kelasto. tekstiviite: (Kelasto 2014)

Miller E, Rosenheck R, Schneider L. Caregiver burden, health utilities and institutional service use in Alzheimer's Disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27:382–93.

Mohamed S, Rosenheck R, Lyketsos K, ym. Caregiver Burden in Alzheimer's Disease: Cross Sectional and Longitudinal Patient Correlates. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:917–27.

Molinuevo JL, Hernández B, Working group of the TRACE Study. Assessment of the information provided by the medical specialist and Alzheimer's disease and that retained by the patient caregivers. *Neurology* 2012;27:453–71.

Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Suomen Lääkäriseura Duodecim, Societas Gerontologica Fennica, Suomen Neurologien yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä 2010. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 13.8.2010]. www.kaypahoito.fi. tekstiviite: (Käypä hoito 2010)

Muistiliitto. Omaiset/keskustelupalsta [siteerattu 17.11.2014] www.muistiliitto.fi/fi/keskustelu. tekstiviite: (Muistiliitto 2014)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisals [TA217], 2011.

- <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA217/Documents>
- <http://www.nice.org.uk/guidance/ta217/resources/alzheimers-disease-donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-review-final-appraisal-determination3>
- <http://www.nice.org.uk/guidance/ta217/resources/alzheimers-disease-donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-review-assessment-report-part-12>

Prince M, Bryce R, Albanese E, ym. The global prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia* 2013;9:63–75.

Remes A. Alzheimerin tauti. Lääkärin käsikirja [päivitetty 31.5.2013]. www.terveysportti.fi

René R, Ricart J, Hernández B, ym. From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2014;29:86–93.

Richter JM, Roberto KA, Bottenberg DJ. Communicating with persons with Alzheimer's disease: experiences of family and formal caregivers. *Arch Psych Nurs* 1995;6:279–85.

Smith A, Kobayashi K, Chappell N, ym. The controversial promises of cholinesterase inhibitors of Alzheimer's disease and related dementias: a qualitative study of caregiver's experience. *J Aging Studies* 2011;25:397–406.

Virta L. Dementia lääkkeiden käyttö yleistyy – hinnat halpenevat ja peruskorvaukset laajenevat. *Sic!* 2013;3(2):12–7.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio