Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi
TÖÖRÜHMA JA SEKRETARIAADI TÖÖKOOSOLEKU PROTOKOLL nr. 1

Kuupäev	**29. veebruar 2016**
Koht	Lastekodu 48, Eesti Haigekassa, Harju osakond, nõupidamiste saal, Tallinn
Algus **Lõpp**	kl 12.10 kl 16.00
Osalejad	Töörühma liikmed: Ülla Linnamägi, Jelena Leibur, Äli Roose, Miret Tuur, Helgi Kolk, Maritta Loog, Kadri Andresen, Maritta Loog, Helen Lasn, Kristi Tamela, Teija Toivari. Sekretariaadi liikmed: Ülle Krikmann, Siret Oja, Anu Varep, Tiina Sats (EHK) Täiendavalt osalesid: Reet Vinkel (EHK)
Puuduvad liikmed	Töörühmast puudusid: Pille Taba, Katrin-Gross Paju, Liina Vahter, Angelika Armolik, Toomas Toomsoo Sekretariaadist puudusid: Terje Matsalu, Piret Väljaots
Juhatas	Ülla Linnamägi, Reet Vinkel
Protokollis	Ülle Krikmann
Päevakord	1. Reet Vinkel. Ülevaade praegustest ravijuhenditest ja ettepanekutest, kuidas ravijuhendite välja töötamist tõhustada. 2. Reet Vinkel. Huvide deklareerimine. 3. Reet Vinkel.Töörühma ja sekretariaadi töökorraldus. 4. Ülle Krikmann. Sekretariaadi tööst ülevaade andmete ja ravijuhendite otsingutel erinevatest andmebaasidest aastatel 2010 -2015. 5. Siret Oja – 7.kliinilise küsimuse arutelu. 6. Ülle Krikmann – 9. kliinilise küsimuse arutelu
Ülevaade toimunud aruteludest	Kohal on 11 töörühma liiget. Töörühma kvoorumi kokkusaamiseks on vajalik ¾ liikmete kohalolu ehk 12 liiget. Töörühma juht informeerib võimaliku kahe töörühma liikme vahetusest. Hetkel on liikmetega läbirääkimiste protsessid pooleli. Liikmete muutus on vajalik, et järgnevatel töökosoolekutel oleks kvoorum koos, et sõnastada ja kinnitada ravijuhendi soovitusi ning anda suuniseid sekretariaadile. Huvide konflikte vastavalt novembris 2015 esitatud huvide dekalreerimise vormile ei ole ühelgi töörühma ega sekretariaadi liikmel. 1. Reet Vinkel „Ülevaade praegustest ravijuhenditest ja ettepanekutest, kuidas ravijuhendite välja töötamist tõhustada". Ettekande slaidid lisatud. Oluline keskenduda tõendusmaterjalidele, mitte anda kerge kaaluga või tõendusmaterjalita soovitusi. Ravijuhendi väljatöötamise aluseks praegune kehtiv käsiraamat (2011). 2. Reet Vinkel. Huvide deklareerimine. Reet Vinkel on tevitab osalejaid kohustusest teavitada võimalikust huvide konfliktist, kas on tekkinud uusi huvide konflikt või mitte. Ettepanek Ülla Linnamägi ja Ülle Krikman täiendavad oma huvide deklaratsioone, kuna on saanud oma tööga seonduvalt loengutasusid, toetusi ja stipendiumeid, kuid neeed ei ole seotud otseselt Alzheimeri tõve ravi ja diagnostika küsimustega. Tehakse täiendused huvide deklaratsioonidesse. Iga töökoosolek algab võimalikest huvide konfliktidest informeerimisega, vajadusel täiendatakse deklaratsioone. Otsustatkase, kas meetmeid peab rakendama või mitte 3. Reet Vinkel. Töörühma ja sekretariaadi töökorraldus. Järgmine koosolek: 5.04.2016 kell 12.00 VIDEO; PAKUTAV AEG: 11.05. KELL 13:00 -17.00 ja järgmiste

koosolekute kavad. Eeldatav ravijuhendi lõpik valmimine kevad 2017. Sekretariaat jagab ära teemad ja püüab teha ka esilagse ajagraafiku järgmisteks koosolekutel käsitlevatest teemadest.

4. Ülle Krikmann annab ülevaate sekretariaadi tööst andmete ja ravijuhendite otsingutest erinevatest andmebaasidest aastatel 2010 -2015. Töögrupp soovitab ajavahemikku pikendada, otsinguid teostada ajavahemikust 2005-2015. Teijari – vajalik kaasata rohkem andmebaase, näiteks EBSCO, aastad 2005-2016.

   M. Tuur – vajalik haarata ka omaste nõustamise ja tegelemise osa kommentaar Ü. Krikmann – omakseid kästlevad teemad tulevad arutlusele teises kliinilises küsimuses. R.Vinkel annab ülevaate ravijuhendite AGREEGA hindamistest. Hetkel on kõige kvaliteetsemad ravijuhendid, mida kaasatakse ka Eesti RJ koostamisele:

- EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimers disease (2010) – lühend EFNS, AGREE üldtulemus 67%

-GUIDELINE WATCH (OCTOBER 2014): PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS (2014) Lühend "APA-Watch" AGREE üldtulemus 80%

-Guideline for Alzheimer's Disease Management (2008) –"California_workgroup" AGREE üldtulemus 65%

-Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians (2014) Lühend "CanCCDTD_2014" Agree üldtulemus 73%

Kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtete arutelu ja soovituste sõnastamine

5. Siret Oja. **Kliiniline küsimus nr 7**.

7.Kas Alzheimeri tõvega patsientide ravi ja hoolduse korraldamisel kasutada patsientide kognitsiooni ja igapäevategevustega toimetuleku säilitamiseks/parandamiseks ning ohutuse tagamiseks all-loetletud mittefarmakoloogilisi sekkumisi vs. mitte?- Kognitiivne treening/rehabilitatsioon;- Tegevusteraapia (igapäevatoimingute treening);- Multikomponentne sekkumine (multicomponenet intervention);- loovteraapia;- muusikateraapia;- validatsioonimeetod;- psühhosotsiaalsed sekkumised; - füüsilise keskkonna kohandamine;- tegevus- ja liikumisvabaduse piiramine patsiendi turvalisuse huvides

(EvSu7(Kokkuvõte: Leiti 9 süstemaatilist ülevaadet või meta-analüüsi (2010-2015) **Hinnatud AMSTAR tööriistaga,** mis käsitlesid mittefarmakoloogilisi ravimeetodeid. Mittefarmakoloogilistel ravivõtetel (kognitsiooniteraapia, multikomponentne sekkumine, kognitiivne stimulatsioon ja rehabilitatsioon) võib olla efekt kognitsiooni parandamiseks (numeratsioon tähistab EvSu7 uuringute jrk nr.1,3,4,5,8). Kusjuures individuaalse lähenemise efekt on suurem, kui grupiteraapial (3). Tuuakse välja, et sekkumised toimivad vaid kerge kuni mõõduka dementsusega patsientidel, raske dementsusega patsientidel rakendamine ei ole efektiivne (4,8). Kognitiivsel stimulatsioonil on kõige enam tõenduspõhiseid andmeid, kuid edasised uuringud on vajalikud kuluefektiivsuse hindamiseks (5, 8). Ühes ülevaates oli positiivne efekt vaid kognitiivsel rehabilitatsioonil, kuigi soovitus põhineb vaid ühel RCT-l (metaanalüüsi teha ei saanud) (2). Kognitiivsel treeningul positiivne efekt puudus. Toodi ära ka, et võib olla isegi negatiivne efekt patsiendi tuju alanemise tõttu, eriti raskema dementsusega patsientidel (2).

Ei ole efekti validatsioonimeetodil (1,7). Muusikateraapial on lühiajaline efekti tujule ja käitumisele, kuid pikaajalist kasu ei leitud (6). Muusikateraapial puudub efekt kognitsiooni paranemisele (1).
Füüsilise keskkonna kohaldamist ja tegevus- ning liikumisvabaduse piiramist käsitletakse rohkem psüühika- ja käitumishäirete kontekstis. Ei leitud piisavalt tõendeid, et soovitada füüsilise keskkonna kohaldamist käitumishäirete parandamiseks (7).
Ühes süstemaatilises ülevaates tuuakse välja, et füüsilised harjutused (*exercise programs*) võivad parandada igapäevategevustega (ADL) toimetulekut, efekt kognitsioonile ja neuropsühiaatrilistele sümptomitele puudub (9).
Piirangud: enamus uuringuid on tehtud väikses uuringurühmas; mittefarmakoloogiste ravimeetodite kontrollrühmas on enamasti "tavapärase"(farmakoloogilise) ravi grupp, mis teeb efekti hindamise keeruliseks. Tihti vaadeldakse mitut sekkumist korraga, mistõttu on keeruline selgitada ühe konkreetse sekkumise efekti. Kaasatud on vaid kerge kuni mõõduka dementsusega patsiendid. Mõnes ülevaates on hõlmatud erinevate diagnoosidega dementsed patsiendid.
Vaadeldud uuringute põhjal saab soovitada kognitiivsele stimulatsioonile ja multikomponentsele sekkumisele suunatud meetodeid, mille võib olla efekt kognitsiooni paranemisele kerge kuni mõõduka dementsusega AT haigetel. Muudel sekkumistel oluline efekt puudub või on lühiajaline.
Ravijuhendid Kokkuvõte: Mittefarmakoloogilist ravi käsitletakse 4 Alzheimeri tõve (AT) ravijuhendis (1-4) ja 2 dementsuse ravijuhendis (5, 6). **Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni 2014. aasta** AT ravijuhend on mittefarmakoloogise ravi osas kõige põhjalikum. Kognitsioonile suunatud sekkumised (reaalsusele orientatsioon, oskuste treening ja rehabilitatsioon) - leiti mõningane ja ajutine positiivne efekt, kuid kokkuvõttes ei tasu ravi kulukus ja võimalik kõrvaltoimete risk (tõusnud frustratsioon, viha, depressioon) end ära (III) (4). Samale järeldusele jõuab ka Canadian Medical Association dementsuse ravijuhend: ei ole piisavalt tõendeid, et kognitiivne treening, rehabilitatsioon omaks efekti kognitsiooni parandamises ja säilitamises kerge kuni mõõduka dementsuse korral (5). Kognitsiooni treeningu efektiivsus pole piisavalt tõestatud võib põhjustada patsientidel pigem frustratsiooni (II)(3).

Igapäevatoimingute treening ja füüsilise keskkonna kohaldamine (*occupational therapy*) parandab patsientide funktsionaalset võimekust (II) (1). Canadian Medical Association dementsuse ravijuhendis leiti positiivset efekti ADL treeningul, kuid soovituste tegemiseks puudub piisav informatsioon (5).

Emotsioonile suunatud sekkumised (Reminiscence, valitatsioonimeetod, toetav psühhoteraapia, sensoorne integratsioon, *simulated presence therapy*) ei omanud kliiniliselt olulist efekti kognitsiooni, meeleolu ega käitumise osas (III) (4). Validatsioonimeetodi ja reminescence efektiivsuse kohta on vastakaid andmeid ja ei saa kindlalt soovitada (3). Algstaadiumis patsientidele võib psühhoteraapia grupis (oma kogemuste jagamine) vähendada depressiooni. Harimine, psühhosotsiaalne tugi nii patsiendile kui ka omastele omab positiivset efekti kognitsioonile, meeleolule, tervisele, enesehinnangule ja stressile (2).

Käitumisele suunatud sekkumised võivad olla efektiivsed meeleolu ja käitumishäirete (agressiivne käitumine) korral. Samas näidati, et efekt püsib vaid nii kaua, kuni kestab interventsioon. Käitumishäirete ravis soovitatakse esmalt proovida mittefarmakoloogilisi sekkumisi (II) (4). Lähemalt tuleb käsitlemisele kliinilise küsimuse nr. 12 all.

Stimulatsioonile suunatud sekkumised (mängud, lemmikloomad, muusikateraapia, kunst, füüsilised harjutused, multisensoorne stimulatsioon, aroomiteraapia, *simulated presence therapy*) vähendavad käitumishäireid (agitatsioon) ja parandavad meeleolu. Tõenduspõhisus on vähene, kuid *common sense* soovitab kaasata dementse patsiendi ravisse (II) (4). Individualiseeritud treeningprogrammid (*exercise programs*) parandavad kerge kuni keskmise raskusega dementsetel funktsionaalset sooritust. Füüsilised harjutused parandavad kognitsiooni, meeleolu, und ja funktsionaalset võimekust, vähendavad käitumishäireid (2, 5). Muusikateraapia ja reminiscence võivad parandada sotsiaalseid suhteid, emotsionaalseid oskuseid ja vähendada käitumishäireid (2).

NICE 2014. aastal uuendatud ravijuhendis öeldakse, et kognitiivsel stimulatsioonil võib olla efekt kognitisooni säilitamisel ja tuleks soovitada kerge kuni mõõduka dementsusega haigetele, sõltumata põhjusest (6).

EFNS ravijuhendis tuuakse välja, et kognitiivne stimulatsioon võib omada efekti kerge kuni mõõduka raskusega AT patsiendi mittefarmakoloogilises ravis – hea praktika tava soovitus (1).

California workgroupi ravijuhendis leiti, et kognitiivne stimulatsioon koos farmakoloogilise raviga on efektiivsem kui farmakoteraapia üksinda (2).

Töörühm on formuleeritud GRADE 7 tabelis soovitused. Soovitused jäävad veel kinnitamata.

1. **Alzheimeri tõvega patsientidele on soovitav kognitiivse stimulatsioonile suunatud sekkumised.**

2. **Individuaalne lähenemine on mõjusam kui grupiteraapia.**
3. **Kognitsiooni stimulatsioonile suunatud sekkumised on efektiivsemad kerge ja mõõduka dementsuse korral.**
4. **Igapäevatoimetuleku säilitamiseks soovitame regulaarset füüsilist aktiivsust.**
5. **Elukvaliteedi säilitamiseks võib kasutada muusikateraapiat, mille efekt on tõenäoliselt lühiaegne.**
6. **HEA TAVA SOOVITUS – Eelistatud on multikomponentne ja psühhosotsiaalne individuaalne lähenemine.**

Lisaks:- Täiendavalt otsida veel uuringuid psühhosotsiaalse sekkumise kohta – mitteintensiivsel meetodil, laiendada otsinguid alates 2000. aastast.

6. Ülle Krikmann – 9.kliinilise küsimuse arutelu. Täidetakse GRADE 9, sõnastatakse soovitused.

9.Kas Alzheimeri tõvega patsientide ravis kasutada parema ravitulemuse saavutamiseks atsetüülkoliini esteraasi inhibiitorit vs. memantiini vs. kombinatsioonravi?

(EvSu9) Kokkuvõte: Praktikas on kasutusel koliinesteraasi (ChEIs) inhibiitorid (donepesiil, galantamiin, takriin ja rivastigmiin) ja N-metüül D-aspartatat retseptori antagonist memantiin. Kasutamine põhineb nii uuringutel kui metaanalüüsidel..

Leitud mõned süstemaatilised uuringud: "Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors". **Small G jt (2011**) uuringus on ChEIs tõestanud efektiivsust igapäevaeluga toimetuleku, käitumise ja kognitiivse funktsiooni paranemise osas. Varases ALZ staadiumis ravi alustamise kohta on avatud uuringud nii donepesiili, rivastigmiini ja galantamiini osas näidanud elukvaliteedi ja iseseisvuse säilitamist. Optimaalne ravi doos ja ravi pikkus on sagedasti seotud ravimite kõrvaltoimetega või ei ole oodatud tulemust saavutatud. Artiklis on esitatud algoritm ravi alustamise ja ravi jätkamise strateegiate osas. 1) ChEIs on olulised haiguse hilisemas staadiumis 2) suurim ravi kasu saadakse ALZ hilisemas staadiumis (ChEIs defitsiit on siis suurim). Kõrge doosiga AChE Kõrge doos on tõhusam varases staadiumis 1) Soovitage kõrgeimat doosi, mis on tõhusam 2) Säilitage funktsioon kõrgeimal tasemel nii kaua kui võimalik 3) Transdermaalne ravim võimaldab saavutada kõrget doosi ilma ohverdamata taluvust 4) veenge sugulasi ja patsiente, et kõik tehakse selle nimel, et säilitada parim elukvaliteet nii kaua kui võimalik

Süstem. uuringu **Deardorff WJ jt (2015**). "The Use of Cholinesterase Inhibitors Across All Stages of Alzheimer's Disease. Drugs Aging " eesmärk oli võrrelda ChEIs ja memantiini kliinilist efektiivsust Alzheimeri erinevates staadiumites. ChEIs on näidanud väikest, kuid statistiliselt olulist paranemist ALZ tõvega haigetel (kerge, mõõduka, raske staadiumis) kognitsioonis, üldseisundis, igapäeva eluga toimetulekus ja käitumises. ChEIs on küllatki hästi talutavad. Sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus (19%), oksendamine (13%), kõhulahtisus10%), peapööritus (10%), kaalulangus (9%). Pikajaline ravi põhjustas mõningaid olulisi kõrvaltoimeid (SAE) - hospitaliseerimist sünkoobi tõttu võrreldes patsientidega, keda ei ravitud ChEIs-ga * ChEIs ja elu lõpu periood (terminaalne staadium) - hooldus hospiitsis - voodihaige, väljendunud kognitiivse ja funktsionaalse häirega. Selles perioodis on kasu limiteeritud, ravimid kulukad ja kaasuvad kõrvaltoimed ja ravi jätkamine ChEIs-ga vajab sugulastega läbirääkimist.Kui kognitsioon halveneb ning käitumishäired tekivad, võib ravi uuesti alustada. Kõrvaltoimeid menatiini kasutamisel vähem

Ravijuhendid: NICE (2011) „Donepezil, galantamin , rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease Technology appraisal guidance" soovitused: 1. ChEIs (donepesiil, galantamiin,rivastigmiin) on soovitatavad kerge ja mõõduka ALZ raviks, kui on täietud alljärgnevad tingimused: Ravi alustavad dementsusele spetsialiseerunud spetsialistid 1.2 Hooldajaga intervjuu ravi alguses on oluline. Ravi alustada madalaima doosiga. Ravi

	memantiiniga on soovitav: Mõõduka ALZ puhul, kui nad ei talu ChEIs või need on vastunäidustatud. Ja raske ALZ puhul **Töörühm on formuleeritud GRADE 9 tabelis soovitused. Soovitused jäävad veel kinnitamata.** 1. **Parema ravitulemuslikkuse saavutamiseks alustada Alzheimeri tõvega patsiendi ravi haiguse varases staadiumis koliinesteraasi inhibiitoritega (donepesiil, galantamiin, rivastigmiin), tõstes raviannust maksimaalset talutava annuseni.** 2. **Koliinesteraasi inhibiitorite kõrvaltoimete esinemisel vahetada ravi memantiini ravi vastu olenemata haiguse staadiumist.** 3. **Mõõduka ja raske Alzheimeri diagnoosi korral on soovitav kombinatsioonravi (atsetüülkoliinesteraasi inhibiitor koos memantiiniga)** 4. **Atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite tugevate kõrvaltoimete esinemisel eelistada transdermaalset depooravivormi (plaaster).** **LISAKS:** - Täiendavalt otsida RCT uuringud - teha ravimite kasutamise kohta tabel-algoritm.
Vastuvõetud otsused:	-Järgmised koosolekud: - **5.aprill 2016 kell 12.00 -16:00** VIDEO – **Põllu 1a,** Tartu Haigekassa ja Tallinnas LEMBITU 10, I korruse saalis - **11. mai 2016 KELL 13:00 -17.00** Põhjaka Mõisas (?), EHK korraldab vajadusel transpordi - Sügisel 2016 toimuvad töökoosolekud panna Doodle ajaplaneerimise valikutesse hääletamiseks -Sekretariaat laiendab materjalide otsinguid ajavahemikus 2005-2015. -Sekretariaat jagab ära teemad ja püüab teha ka esilagse ajagraafiku järgmisteks koosolekutel käsitlevatest teemadest. -Sekretariaadil täiendavalt otsida veel uuringuid kl.küs. nr 7 psühhosotsiaalse sekkumise kohta mitteintensiivsel meetodil, laiendada otsinguid alates 2000. aastast. -Sekretariaadil täiendavalt otsida RCT uuringud ja lisaks teha ravimite kasutamise kohta tabel-algoritm järgmiseks koosolekuks.