

Kliiniline küsimus nr 9

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

Kriitilised tulemusnäitajad: Tulemusnäitajad: patsiendi kognitsiooni paranemine ja/või säilitamine, patsiendi toimetulek igapäevategevustega, patsiendi käitumis- ja psüühikahäirete vähenemine, patsiendi asutushoolduse vajaduse edasilükkamine, patsiendi elukvaliteet, lähedase/omastehooldaja/hooldaja koormatus.

Lühend:

ALZ – Alzheimeri

ChEIs - koliinesteraasi inhibiitorid

RCT – randomiseeritud kontroll uuring

Süsteematilised ülevaated

Kasutusel koliinesteraasi (ChEIs) inhibiitorid (donepesiil, galantamiin, takriin ja rivastigmiin) ja N-metüül D-aspartaat retseptori antagonist memantiin. Kasutamine põhineb nii uuringutel kui metaanalüüsidel.

Alzheimeri tõve alljärgnevad raskusastmed (Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease Technology appraisal guidance Published: 23 March 2011 nice.org.uk/guidance/ta217):

Kerge: *mild Alzheimer's disease: MMSE 21–26*

Mõõdukas: *moderate Alzheimer's disease: MMSE 10–20*

Mõõdukalt raske: *moderately severe Alzheimer's disease: MMSE 10–14*

Raske: *severe Alzheimer's disease: MMSE less than 10.*

	Viide kirjandusallikale
Eesmärk: selgitada optimaalne ChEIs ravi ALZ tõvega haigetel. ChEIs on tõestanud uuringutes efektiivsust igapäeva eluga toimetuleku, käitumise ja kognitiivse funktsiooni paranemise osas (uuringud). 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. Argumendid ravistrateegiate osas: A Ravi alustamine: Praegu: 1) Prekliinilised ALZ iseloomulikud neurodegeneratiivsed muutused algavad ligikaudu 20-30 aastat enne formaalset haiguse diagnoosi 2) kindlustage parim võimalik pikaajaline kliiniline tulemus – avatud uuringutes, kus need haiged, kes said algul platseebo grupi ravimit, ei saavutanud sea tulemust, kes said alusest peale ravimit.	Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors. Small G, Bullock R. <i>Alzheimer's & Dementia</i>. 2011; 7: 177–184.

Hiljem: 1) ChEIs on olulised haiguse hilisemas staadiumis 2) suurim ravi kasu saadakse ALZ hilisemas staadiumis (ChEIs defitsiit on siis suurim). B Kõrge doosiga AChE Kõrge doos tõhusam varases staadiumis 1) Soovitage kõrgeimat doosi, mis on tõhusam (provide high-dose efficacy when it can have greatest effect) 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 Tagavaraks jätta kõrge doos 1) igale patsiendile individuaalne ravi 2) minimaliseerida ChEIs kõrvalmõjusid aeglase tiitrimisega 3) Planeerida kõrge doosini jõudmist, suurendades ravi kuulekust (Compliance) 4) Haiguse hilisemas staadiumis on pakkuda toetust koos tagavaras oleva ravimiga Artikli autorid soovitavad ALZ haigetele optimaalset doosi vastavalt haiguse staadiumile ja jätkata ravi pikka aega. Olulised on emotsionaalne toetus ja regulaarsed dünaamika hindamised.	
Eesmärk: ChEIs ja memantiini kliinilise efektiivsust võrrelda erinevates ALZ staadiumites ChEIs on näidanud väikest, kuid statistiliselt olulist paranemist ALZ tõvega haigetel (kerge, mõõduka, raske staadiumis) kognitsioonis, üldseisundis, igapäeva eluga toimetulekus ja käitumises. Viimaste aastate RCT on keskendunud raske ALZ haigete ravi tulemuste hindamiseks ning on näidanud mõningat kasu kognitsiooni ja funktsioonide osas, sellest hoolimata on vajalik hoolikas jälgimine vähemalt doosi tõstmise perioodil. ChEIs ravi alustatakse kliiniliste sümptomite alguses ja hiljem kombineeritakse memantiiniga ning ravi kestab kuni terminaalse staadiumini ja seeläbi lükkub edasi kognitiivse funktsiooni allakäik ning hooldekodusse siirdumine. RCT tulemuste hindamise mõõdikud: Tüüpiliselt on esmase tulemuse hindamiseks - kognitiivse funktsiooni taseme hindamiseks kasutatud ADAS-Cog, teiseks tulemuseks on toodud sageli MMSE skoor. Mõõduka ja raske ALZ hidamiseks on kasutatud Severe Impairment Battery (SIB).	9.9 Deardorff WJ, Feen E, Grossberg GT. The Use of Cholinesterase Inhibitors Across All Stages of Alzheimer's Disease. <i>Drugs Aging</i> 2015; 32:537–547. 1) Tacriini mittekasutamise kohta on viited metaanalüüsile. 2) donepesiili, galantamiini, rivastagmiini ja donepsiil ning memantiini – memantiini kombinatsiooni kohta tabel, viited meta-analüüsile lk 538

Üldise funktsioonide hindamiseks on kasutusel Clinician Interview-based Impression of Cahnge (CIBIC), sarnase mõõdikuna on veel kasutusel Alzheimer's Disease Cooperative Study Unit Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC), Clinical Dementia Rating (CDR). Funktsionaalset võimet tavaliselt on hinnatud ADCS-Activities of Daily Living (ADCS_ADL), psühholoogiliste sümptomite hindamiseks The Neuropsychiatric Inventory (NPI).

ChEIs:

1) Takriin – postentsiaalse hepatotoksilisuse tõttu ei ole USA-s lubatud

2) Donepesiil –

2.1 doosid 5 ja 10 mg/päevas on tõestatud kerge ja mõõduka ALZ puhul: ADAS-Cog paraneb –2.01(3 RCT) kuni - 2,8

(3 RCT) 24 n jälgimisperioodi jooksul.

2.2: Positiivne mõju ka CIBIC+, 6 RCT, kus relative risk 1,88 ja 2,01 võrreldes platseeboga.-10 mg/ päevas donepesiili annab tagasihoidliku (*modest*) järjekindla kogn. funktsioonide paranemise.

2.2 Doosid 23 mg/päevas pikatoimeline ravimvorm mõõduka -raske ALZ haigetel 24 nädalat jälgimist. 1 RCT 23 mg versus 10 mg donepesiili kokku 1371 patsienti, paranemine Severe Impairment Battery's, mitteoluline muutus CIBIC+. ADCS-ADL ja MMSE skoorides muutusi ei olnud.

Kõrvaltoimeid 23 mg/päevas grupis rohkem (73,7 versus 63,7%): iiveldus (11,8 vs 3,4); oksendamine (9,2 vs 2,5); kõhulahtisus (8,3 vs 5,3%). Enamus patsientidest (68%) 23 mg donepesiili grupis katkestasid ravi 1. kuul eelkõige ülal toodud kõrvaltoimete tõttu.

Kokkuvõte: kerge ja mõõduka AD puhul ravi 5-10 mg.; doosid 23 mg/päevas mõõduka -raske ALZ puhul, kui on 10 mg ravitud 3-6 kuud ja MMSE alla 16 ning 10 mg ei ole vastust.

3) Rivastigmiin (doos 6-12 mg/päevas 2 korda päevas 3;4,5; 6 mg doosid või suukaudne lahus või plaaster 9,5 mg/10 cm²/24 h või 13,3 mg/15cm²/24 h).

Cochrane metaanalüüside andmebaasis 13 RCT.

Rivastigmiin 6-12 mg/päevas või plaaster 9,5 mg/24h 26 n jälgimise perioodi lõpuks leiti oluline paranemine ADAS-Cog (keskmise -1,79 6 uuringus); MMSE, ADLs, CIBIC+ ja ADCS-CGIC võrreldes platseeboga.

- Uuringus oli suur arv katkestajaid, mistõttu tõenduspõhisuse kvaliteet mõõdukas. Kõrvaltoimeid võrreldud plaastrite (9,5 mg/24h) ja 12 mg/päevas kapslitega. Kõrvaltoimed - nahaärritused - olid

kerget ja katkestamise osakaal oli madal (2,4% 9,5 mg/24h grupis).

13,3 mg/24h võrreldes 9,5 mg/24h hinnatud kerge ja mõõduka ALZ patsientidel näitasid paranemist ADCS-IADL 16 ja 24. nädalal, 48. nädalal ADAS-Cog –i muutus ei olnud statistiliselt oluline.

13,3 mg/24h plaastri toime raske ALZ haigetel võrrelduna 4,6 mg/24h, 24 n. möödudes oli oluline, (SIB-i erinevus 4,9 ja ADCS-ADL –Severe Impairment version 1,2 punkti). Madala ja kõrge doosi puhul kõrvaltoimed olid sarnased. Kliinilises praktikas tiitritakse kerge- mõõduka ALZ puhul doos 4,6 mg/24h kuni 9,5 mg/24 h. Kui ei ole kliinilist toimet (haiguse progress on ilmne), siis võib tiitrida 13,3 mg/24 h doosile. Mõned juhud kasutavad võimalust kohe ravi alguses tiitrida doos 13,3 mg/24h. Plaastrite kasutamisel on vähem gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid.

4) Galantamiin (doos 16-24 mg/päevas tablet, pikatoimeline tablet, lahus)

Uuringus 6 kuu pikkuse ravi jälgimisperioodi jooksul doos 24 mg/päevas tarvitajatel ADAS-Cog muutus –3,38 võrreldes platseeboga.

Autorite arvates püsiv positiivne efekt kognitsiooni paranemiseks, kuid mitte püsiv efekt käitumise muutuseks. 2 a pikkusel uuuringus kerge -mõõduka ALZ haigete (n=1024) hulgas galantamiini tarvitajatel oli oluliselt väiksem surevus (hazard ratio 0,58; p=0,011) ja MMSE skoori muutus võrreldes platseeboga (n=1021) -2,14 versus -1,41 ja funktsionaalne halvenemine –8,16 galantamiiniga ravides võrreldes platseebo grupis –10,81 (Hager K, Baseman AS, et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2014; 10:391-401)

Kliinilises praktikas galantamiin ravi 16mg/p ja tõstetakse doosi 24/p kui ei ole efekti.

Üldine kokkuvõte ChEIs kohta:

- Paraneb kognitsioon, hinnatud ADAS-Cog, muutus 2-3 punkti
- Metaanalüüsides kasu tagasihoidlik
- Kliiniline efekt sõltub doosist – ADAS-Cog oli kõrgeim kõrge doosiga grupis (*effect size*) d=0,28; keskmise doosiga grupis d=0,23 ja madala doosiga 0,15.
- Pikaajalised jälgimisuuringud (LTOCs) kõikide ALZ staadiumis haigete ravi hidamiseks aastate jooksul MMSE, ADAS-Cog, Physical Self-Maintenance Scale, Instrumental ADL, CDR-Sum of Boxes vähenemise aeglustumine
- ChEIs on küllatki hästi talutavad. Sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus (19%), oksendamine (13%), kõhulahtisus 10%), peapööritus (10%),

kaalulangus (9%). Pikajaline ravi põhjustas mõningaid olulisi kõrvaltoimeid (SAE) - hospitaliseerimist süngoobi 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. Kombinatsioon Memantiiniga. On RCT kombinatsioonravi kohta. - Kõrvaltoimeid menatiini kasutamisel vähem - A post hoc meta-analüüs menatiin 20 mg/päevas ja donepesiil 10 mg/päevas näitas kognitsiooni, funktsioonide ja üldstaatus paranemist võrreldes platseeboga (Atri et al.2013). - Mõõdukate-raskete ALZ grupis kombinatsioonravi grupp (n=263) aeglasema kliinilise halvenemisega (20,4 vs 8,7%) võrreldes ainult donepesiiliga ravides (n=245). Tegelik kliiniline kasu on teadmata, NICE 2011 ei soovita kombinatsioonravi, kuna pole piisavalt tõendavat infot. - Metaanalüüs 7 RCT kohta leiab väikse olulise efekti (käitumise, ADL, üldtulemuste osas -0,10 vs 0,15 ainult donepesiil ravi grupis) kombinatsioonravi kasuks (Matsunaga S, et al. Int J Neuropsychopharmacol.2014; doi10.1093/ijnp/pyu115). - Kuna memantiin on ka osaliselt 5-HT₃ retseptori antagonist, sellega saab ravida ka iiveldust, seetõttu võib osutada oluliseks ravi alustada memantiiniga ja edasi lisada donepesiiliga. Tõendusmaterjali ei ole.	
UURINGU (RCT platseebogrupiga, topeltpime) eesmärk: hinnata efektiivsust ja ohutust memantiini kombineerimisel stabiilses doosis donepesiiliga raske ja mõõduka ALZ haigetel. Sihtrühm: donepesiil 10 mg/p ja memantiin 20 mg/p või platseebo neile, kel MMSE <20. Raske ALZ (MMSE 5-19; MOD-SEV n=510), Mõõdukas (moderate) (MMSE 10-19; MOD subgroup; n = 367). Tulemused artiklist: At week 24, in the MOD-SEV subgroup, patients receiving memantine added to donepezil significantly outperformed those receiving placebo added to donepezil in measures of cognition (P < 0.0001), function (P = 0.02), and global status (P = 0.010), with standardised mean differences (SMDs) of 0.36, 0.21, and 0.23, respectively (all last	Atri A, Molinuevo J, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy <i>Alzheimers Research & Therapy</i> 2013, 5:6

[Type text]

observation carried forward). Similarly, in the MOD subgroup, significant benefits were observed for cognition (P = 0.008), function (P = 0.04) and global status (P = 0.008), with SMDs of 0.28, 0.21, and 0.28, respectively. Significantly fewer patients receiving memantine added to donepezil showed marked clinical worsening than those receiving placebo added to donepezil, in both subgroups (MOD-SEV: 8.7% versus 20.4%, P = 0.0002; MOD: 5.9% versus 15.0%, P = 0.006). The incidence of adverse events was similar between treatment groups. Conclusions: These results support and extend previous evidence that combination treatment with memantine added to stable donepezil in patients with moderate AD, and in those with moderate to severe AD, is associated with significant benefits in reducing 24-week decline in cognition, function and global status. • Combination treatment produces substantially reduced rates of marked clinical worsening, has good safety and tolerability, and generates effect sizes that are both statistically significant and clinically meaningful.	

Ravijuhendid

Kokkuvõtte ravijuhendites leiduvast

Waldemar G, Dubois B., Emre M., Georges J., McKeith IG, Rossor M., Scheltens P., Tariska P., Winblad B. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. EFNS guideline. European Journal of Neurology. 2007;14: e1-e26

Eesmärk: Rahvusvahelise juhendi eesmärk on tõendus põhised soovitusel spetsialistidele, kes tegelevad patsientidega, kel on dementsus kaasa arvatud ka ALZ.

1) ravi **ChEIs** (level A) tuleb käsitleda ALZ diagnoosimisel ja võtta arvesse oodatavat ravi efekti ja kõrvaltoimeid ja ravimi kasutuse ohutust, läbi rääkida patsiendiga ja tema hooldajaga, tugisõnaga.

2) mõõduka või raske ALZ ravimisel võib ravida memantiiniga üksi või koos ChEIs-ga (Level A). (lk e13).

Donepezil, galantamin , rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease Technology appraisal guidance. Published: 23 March 2011 nice.org.uk/guidance/ta21 © NICE

Ravijuhendi eesmärk: süstemaatiline ülevaade tehtud uuringutest ALZ ravist ChEIs ja memantiiniga ja kombinatsioonravist ja soovitusel:

1. ChEIs (donepesiil, galantamiin, rivastigmiin) on soovitatavad kerge ja mõõduka ALZ raviks, kui on täietud alljärgnevad tingimused:

1.1 Ravi alustavad dementsusele spetsialiseerunud (*only specialists in the care of patients with dementia that is, psychiatrists including those specialising in learning disability, neurologists, and physicians specialising in the care of older people*).

1.2 Hooldajaga intervjuu ravi alguses on oluline.

1.3 Ravi on vajalik jätkata ainult juhul kui tulemuslik efekt kognitsioonile, üldisele, käitumissümptomitele.

1.4 Patsientidel, kes ravi jätkavad, peab regulaarselt hindama kognitsiooni, globaalset, funktsionaalset, käitumuslikku olukorda.

1.5 Ravi peab jälgima oskustega meeskond, kes peab hindama ka hooldajate poolseid seisukohti.

1.6 Ravi alustada madalaima doosiga

Ravi memantiiniga on soovitatav:

2.1 mõõduka ALZ puhul, kui nad ei talu ChEIs või need on vastunäidustatud

2.2 raske ALZ

Juhendis ära toodud donepesiili, galantamiini, rivastigmiini kliiniliste uuringute efektiivsus.

Kokkuvõtteks:

*The Assessment Group identified **17 new randomised controlled trials and four systematic reviews of randomised controlled trials**. According to the Assessment Group, there was an increase in the amount and precision of available evidence for the clinical effectiveness of the AChE inhibitors and memantine. **For the AChE inhibitors**, the new studies supported and strengthened the previous evidence of benefit in terms of cognitive outcomes, but results for other outcomes were mixed.*

***For memantine monotherapy**, the new evidence did not support evidence of statistically significant benefit compared with placebo for any outcome, but the pooled evidence with previous evidence from before 2004 showed improvement in cognition at 12 weeks and in function at 24–28 weeks.*

Lisaks on püütud hinnata erinevate ravimite kulutõhusust.

The Committee noted the small difference in absolute costs and benefits between the AChE inhibitors. It also observed that small changes in some of the inputs and assumptions had significant impacts on the incremental estimates of cost effectiveness.

*The Committee concluded that overall, the AChE inhibitors donepezil, galantamine and rivastigmine **had small but demonstrable clinical benefits and were cost-effective treatment options**. The Committee concluded that there was insufficient evidence to differentiate between the AChE inhibitors in terms of cost effectiveness and that therefore the best use of NHS resources would be the technology with the lowest acquisition cost.*

Committee concluded that **memantine would not be cost effective compared with AChE inhibitors** in people with **moderate disease** because it generated fewer QALYs at a higher cost (LK 62).

It therefore concluded that **treatment with memantine represented a cost-effective use of NHS resources for people with severe Alzheimer's disease. Lk 62**