

## Kliiniline küsimus nr 10

Kas kõikidel ravi saavatel Alzheimeri tõvega patsientidel teostada ravitulemuse hindamiseks kordusuuringud kindla aja järel vs. mitte?

- Igapäevategevustega toimetuleku hindamine
- sõeltestid (nt vaimse seisundi miniuuring)
- neuropsühholoogiline hindamine
- funktsionaalsed visualiseerivad uuringud

Kriitilised tulemusnäitajad: ravi tõhusus, haigusilmingute progresseerumiskiirus.

Otsing andmebaasidest Ebsco Discovery Service, MEDLINE, Scopus, Google Scholar

Otsingusõnad: Alzheimer\*, treatment, follow-up, reassessment, ADL OR screening OR mini-mental OR neuropsychiatric OR PET, SPEKT, functional magnetic resonance imaging, disease management, vizualisation of amyloid, evaluation, treatment plan, assessment tool, post-diagnostic reassessment, disesase progression, mandatory reassessment, follow-up strategies, treatment outcome, efficacy.

## Süsteemaatilised ülevaated

### *Kokkuvõte süstemaatilistest ülevaadetest ja teistest materjalidest*

Alzheimer'i tõvega patsientidel ravitulemuse hindamiseks kordusuuringute tegemise ajastuse kohta leiti kolm süstemaatilist ülevaadet. Lisaks leiti allikaid, mis käsitlevad funktsionaalsete visualiseerivate uuringute kasutamist kliinilistes uuringutes.

Alzheimer'i tõve ravijuhenditest selgub, et iga dementse patsiendi seisundit (kognitiivset langust, käitumuslikke probleeme, psühholoogilisi sümptomeid, depressiooni esinemist) tuleb hinnata regulaarselt, kuid puudub info, kui sageli ning milliste instrumentidega hindamist teostada (Ngo & Holroyd-Leduc, 2015). Spetsiifilist farmakoloogilist ravi saavaid patsiente tuleb hinnata ravi alguses 2-4 nädalat ning seejärel regulaarselt iga 3-6 järel hinnata patsiendi kognitiivset võimekust - patsienti tuleb regulaarselt jälgida haiguse progresseerumise osas, hinnata tuleb igapäevatoimingutega toimetulekut, kognitiivset võimekust, käitumuslike sümptomeid, kaasuvaid haigusi, ravivajadust ja hooldusvajadust – iga ootamatu muutus vajab kohest tähelepanu (Cummings, Isaacson, Schmitt, & Velting, 2015). Sobivaid biomarkereid (sh biomarkerid, mida hinnatakse funktsionaalsete visualiseerivate uuringutega nagu PET, SPECT, MRT), mida kasutada Alzheimer'i tõve progresseerumise ja ravimi toime jälgimiseks, käesolevaga ei leidu (McGhee et al., 2014).

Mitmetes allikates on välja toodud, et Alzheimer'i tõve progresseerumise ja ravi hindamise jälgimiseks oleksid kasulikud biomarkerid (Alexander, Chen, Pietrini, Rapoport, & Reiman, 2002; Wood & Cummings, 1999), kuna kasutuselolevad kognitiivse võimekuse hindamise testid ei ole piisavalt tundlikud (Deguil et al., 2013). Funktsionaalsed visualiseerivad uuringud võiksid täiendada olemasolevaid kognitiivseid teste haiguse kulu jälgimiseks ja ravi hindamiseks (Alexander et al., 2002; Deguil et al., 2013).

Alzheimer'i tõve farmakoloogilise ravi tulemuse hindamiseks on kasutatud funktsionaalset MRT-d (Deguil et al., 2013; Varghese, Sheelakumari, James, & Mathuranath, 2013), haiguse progresseerumise hindamisel on leidnud kasutust magnetresonants-spektroskoopia (Doraiswamy, Chen, & Charles, 2000; Varghese et al., 2013). Ehkki on allikaid, mis leiavad, et PET uuring võimaldab potentsiaalselt hinnata Alzheimer'i tõvega patsiendi ravi tulemust (Alexander et al., 2002; Deguil et al., 2013), soovitakse nii PET kui SPECT meetodit kasutada Alzheimer'i tõve diagnostikas, kuid mitte ravi jälgimiseks (Varghese et al., 2013).

## Kokkuvõtte ravijuhendites leiduvast

Ravijuhendid annavad üldised soovitused Alzheimer'i tõvega patsiendi seisundi jälgimiseks, olenemata sellest, kas patsient saab spetsiifilist ravi või mitte. Ravi jälgimine ning patsiendi seisundi hindamise intervallid on toodud ravijuhendites raviskeemi juures.

Soovitatud on patsiendi seisundi regulaarset hindamist (Hort et al., 2010), kõige sagedamini soovitatakse patsiendi seisundit hinnata iga 6 kuu järel (California Department of Public Health, 2008; Cummings et al., 2002; Nourhashémi et al., 2010) või 6-12 kuu järel, kui saavutatud on soovitud ravitulem ning ei esine häirivaid kõrvaltoimeid (Hogan et al., 2008). Soovitatud on ka hindamist perearsti poolt iga 1-3 kuu ning patsiendi ravi eest vastutava arsti poolt iga 6-12 kuu järel (Nourhashémi et al., 2010). Ootamatud muutused patsiendi seisundis, haiguse oodatust kiirem progresseerumine, komplikatsioonide tekkimine, potentsiaalselt ohtlike sümptomite teke, uue raviga alustamine nõuavad kohest tähelepanu ning patsiendi seisundi hindamist raviarsti poolt (California Department of Public Health, 2008; Cummings et al., 2002; Nourhashémi et al., 2010). Kui patsiendile lisandub mõni kaasuv haigus, tuleb patsiendi seisundit diagnoosi saamisele järgnevalt 2 kuu jooksul jälgida (Nourhashémi et al., 2010).

Spetsiifilist farmakoloogilist ravi saavaid patsiente tuleb hinnata 6-12 kuu jooksul, et näha ravi toimet (California Department of Public Health, 2008; Hogan et al., 2008; Nourhashémi et al., 2010). Patsiendi seisundit hindab ravi määranud arst regulaarselt - hinnatakse püstitatud eesmärgi (haiguse progresseerumiskiiruse aeglustumine, sümptomite edasilükkamine, stabiliseerimine või parandamine) ning sümptomeid mitmel tasandil (kognitsioon, funktsionaalne toimetulek, käitumine) (Nourhashémi et al., 2010). Koliinesteraasi inhibiitoreid ja memantiini tarvitavaid patsiente hinnata vähemalt iga 6 kuu järel (kasutada üldist kliinilist hindamist, lähedase/hooldaja antud infot, neuropsühholoogilist hindamist ja/või vaimse seisundi küsimustikku, samuti jälgida käitumist ja funktsionaalseid muutuseid) (California Department of Public Health, 2008).

## Igapäevategevustega toimetuleku hindamine

Vähemalt iga 6 kuu möödudes hinnata patsiendi funktsionaalset võimekust ehk põhiliste ADL toimingute (söömine, pesemine, riietumine, liikumine, toaleti kasutamine) ja keerukamate IADL toimingutega (poeskäimine, söögitegemine, arveldamine, ravimite võtmine) toimetulekut, kasutades Barthel'i indeksit, Katzi skaalat, ADL skaalat, IADL skaalat, tuginedes patsiendi ja tema lähedaste ütlustele (California Department of Public Health, 2008; Cummings et al., 2002; Nourhashémi et al., 2010).

## Sõeltestid (nt vaimse seisundi miniuuring)

Alzheimer'i tõvega patsientidel haiguse progresseerumise ja ravitoime hindamiseks on soovitatud kasutada kognitiivse võimekuse hindamist vähemalt iga 6 kuu järel (Cummings et al., 2002). Enimkasutatav ning soovitatud on vaimse seisundi miniuuring (MMSE) (California Department of Public Health, 2008; Hort et al., 2010). Ehkki osa ravijuhendeid toob välja, et MMSE test üksi ei sobi Alzheimer'i tõve ravi tulemuse hindamiseks (Cummings et al., 2002; Hogan et al., 2008), on soovitatava igal visiidil kasutada kognitiivse võimekuse hindamiseks vähemalt MMSE testi (Nourhashémi et al., 2010).

## Neuropsühholoogiline hindamine

Haiguse progresseerumise ja ravitoime hindamiseks kasutatakse käitumuslike probleemide ja psühhiaatriliste sümptomite esinemise hindamist, mida soovitatakse teha vähemalt iga 6 kuu järel (Cummings et al., 2002), kasutades neuropsühhiaatrilisi teste, näiteks NPI – Neuropsychiatric Inventory (California Department of Public Health, 2008; Cummings et al., 2002; Nourhashémi et al., 2010). Kui käitumisprobleemidega toimetulekuks on rakendatud spetsiifilist farmakoloogilist ravi, on soovitatav hinnata neuropsühhiaatrilisi sümptomeid igal raviarsti visiidil (Nourhashémi et al., 2010).

## Funktsionaalsed visualiseerivad uuringud

Soovitust funktsionaalsete visualiseerivate uuringute kasutamiseks Alzheimer'i tõve ravi tulemuse hindamiseks ja haiguse progresseerumise jälgimiseks ei leitud olemasolevatest ravijuhenditest (California Department of Public Health, 2008; Cummings et al., 2002; Hogan et al., 2008; Hort et al., 2010; Nourhashémi et al., 2010; Rabins et al., 2012). PET meetodit kasutatakse Alzheimer'i tõve varases diagnostikas ning kliinilistes uuringutes, meetodit ei soovitata kasutamiseks kognitiivse languse jälgimiseks Alzheimer'i tõvega patsientidel (Guerra et al., 2015).

## **Viited**

- Alexander, G. E., Chen, K., Pietrini, P., Rapoport, S. I., & Reiman, E. M. (2002). Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *American Journal of Psychiatry*, 159(5), 738–745. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.738>
- California Department of Public Health. (2008). *Guideline for Alzheimer ' s Disease Management. California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management*. Retrieved from [https://www.cdph.ca.gov/programs/alzheimers/Documents/professional\\_GuidelineFullReport.pdf](https://www.cdph.ca.gov/programs/alzheimers/Documents/professional_GuidelineFullReport.pdf)
- Cummings, J. L., Frank, J. C., Cherry, D., Kohatsu, N. D., Kemp, B., Hewett, L., & Mittman, B. (2002). Guidelines for managing Alzheimer's disease: Part I. Assessment. *American Family Physician*, 65(11), 2263–2272.
- Cummings, J. L., Isaacson, R. S., Schmitt, F. A., & Velting, D. M. (2015). A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when, and why? *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2(3), 307–23. <http://doi.org/10.1002/acn3.166>
- Deguil, J., Ravasi, L., Auffret, A., Babiloni, C., Bartres Faz, D., Bragulat, V., ... Bordet, R. (2013). Evaluation of symptomatic drug effects in Alzheimer's disease: Strategies for prediction of efficacy in humans. *Drug Discovery Today: Technologies*, 10(3), 329–342. <http://doi.org/10.1016/j.ddtec.2013.03.003>
- Doraiswamy, P. M., Chen, J. G., & Charles, H. C. (2000). Brain Magnetic Resonance Spectroscopy Role in Assessing Outcomes in Alzheimer ' s Disease, 14(6), 457–472.
- Guerra, U. P., Nobili, F. M., Padovani, A., Perani, D., Pupi, A., Sorbi, S., & Trabucchi, M. (2015). Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. *Neurological Sciences*, 36(6), 1075–1081. <http://doi.org/10.1007/s10072-015-2079-3>
- Hogan, D. B., Bailey, P., Black, S., Carswell, A., Chertkow, H., Clarke, B., ... Thorpe, L. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *Cmaj*, 179(10), 1019–1026. <http://doi.org/10.1503/cmaj.081103>
- Hort, J., Oöbrien, J. T., Gainotti, G., Pirttilä, T., Popescu, B. O., Rektorova, I., ... Scheltens, P. (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology EFNS European Journal of Neurology*, 17, 1236–1248. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x>
- McGhee, D. J. M., Ritchie, C. W., Thompson, P. A., Wright, D. E., Zajicek, J. P., & Counsell, C. E. (2014). A systematic review of biomarkers for disease progression in alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 9(2). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0088854>
- Ngo, J., & Holroyd-Leduc, J. M. (2015). Systematic review of recent dementia practice guidelines. *Age and Ageing*, 44(1), 25–33. <http://doi.org/10.1093/ageing/afu143>
- Nourhashémi, F., Olde Rikkert, M. G., Burns, A., Winblad, B., Frisoni, G. B., Fitten, J., & Vellas, B.

(2010). Follow-up for Alzheimer patients: European Alzheimer Disease Consortium position paper. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 14(2), 121–130.

Rabins, P. V., Barry Rovner, M. W., Rummans, T., Schneider, L. S., Tariot, P. N., & and, S. (2012). GUIDELINE WATCH (OCTOBER 2014): PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS.

Varghese, T., Sheelakumari, R., James, I. S., & Mathuranath, P. S. (2013). A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer ' s disease. *Neurology Asia*, 18(3), 239–248.

Wood, S., & Cummings, J. L. (1999). Measuring outcomes in Alzheimer's disease research: Assessment of the effectiveness of interventions. *Disease Management and Health Outcomes*, 5(1), 1–12. <http://doi.org/10.2165/00115677-199905010-00001>

| Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Viide kirjandusallikale                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Süstemaatiline ülevaade käsitleb Alzheimeri tõve progressi peegeldavate biomarkerite (sh PET, SPECT, MRT uuringuga leitavate) kasutamist kliinilistes uuringutes. Kaasab 59 artiklit, välja on jäetud artiklid, mis käsitlevad biomarkereid seoses Alz tõve ravi toime jälgimisega.</p> <p>Toovad välja probleemi, et käesolevaga ei ole ühtegi aktsepteeritud biomarkerit, mis aitaksid adekvaatselt hinnata neurodegeneratiivsete haiguste kulgu.</p> <p>Puudub piisavalt andmeid toetamaks olemasolevate biomarkerite kasutamist Alz tõve kulu jälgimiseks – võimalik, et sellist biomarkerit ei leidu, mis sobiks nii kompleksse haiguse kui Alz tõbi, jälgimiseks.</p>                                                                                                                                                                            | <p>A systematic review of biomarkers for disease progression in Alzheimer's disease</p> <p>(McGhee et al., 2014)</p> <p>AMSTAR 8/11</p> <p>YNYNYNYNYNY</p> |
| <p>Süstemaatiline ülevaade, mis käsitleb dementsuse ravijuhendeid ning koondab nendes nimetatud soovitusel. Uuringusse kaasati 12 ravijuhendit. Enamasti on ravijuhendites sarnased soovitusel haiguse hindamise ja diagnoosimise kohta, kuid haigusega toimetuleku osas ei ole soovitusel sageli järjepidevad.</p> <p>Soovitus: kognitiivset hindamist teostada kõigil patsientidel, kellel esineb kognitiivne langus; hindamine teostada standardiseeritud testiga (MMSE, GPCOG, MOCA)</p> <p>Soovitus: käitumuslikke probleeme ja psühholoogilisi sümptomeid hinnata haiguse diagnoosimisel ja seejärel regulaarselt.</p> <p>Soovitus: Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel hinnata regulaarselt nende vajadust ning vähendada nende kasutamist nii ruttu kui võimalik.</p> <p>Soovitus: Patsienti hinnata kaasuva depressiooni esinemise osas.</p> | <p>Systematic review of recent dementia practice guidelines</p> <p>(Ngo &amp; Holroyd-Leduc, 2015)</p> <p>AMSTAR 8/11</p> <p>YYYYNNNYNY</p>                |
| <p>Ülevaateartikkel, mis käsitleb Alzheimer'i tõvega patsientidel kasutatavat soovituslikku ravi, raviskeeme ja ravi jälgimist.</p> <p>Koliinesteraasi inhibiitorid – 2-4 nädalat pärast ravi alustamist jälgida soovimatute kõrvaltoimete tekkimise osas, seejärel iga 3-6 kuu möödudes toimet kognitiivsele võimekusele ja käitumisele.</p> <p>Patsienti tuleb regulaarselt jälgida haiguse progresseerumise osas. Hinnata tuleb</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when, and why?</p> <p>(Cummings et al., 2015)</p>                                         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| igapäevatoimingutega toimetulekut, kognitiivset võimekust, käitumuslike sümptomeid, kaasuvaid haigusi, ravivajadust ja hooldusvajadust – iga ootamatu muutus vajab kohest tähelepanu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | AMSTAR 3/11<br>CCYYNNCCCCY                                                                                                                                                                                        |
| Artiklis loetletakse instrumente, mida kasutatakse Alz tõvega patsientide hindamisel uuringutes, kuid ei anna soovitusi, millist instrumenti kasutada kliinilises praktikas. Toob välja asjaolu, et tulevikus on soovituslik kasutada bioloogilisi markereid, mis oleksid tundlikud ravimi toime hindamiseks Alz ravis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Measuring outcomes in Alzheimer's disease research: Assessment of the effectiveness of interventions<br><br>(Wood & Cummings, 1999)                                                                               |
| Uuriti 14 potentsiaalselt Alz tõvega nõrga või mõõduka dementsusega patsienti, kellele tehti PET uuring uuringu alguses ja aasta möödudes. Kontrollgrupiks 34 samas vanuseklassis tervet isikut, kellele tehti PET uuring uuringu alguses. Funktsionaalsed visualiseerivad uuringud võimaldavad hinnata pikaajalise ravi tulemust Alz varases staadiumis. PET uuring võib täiendada kasutuselolevaid kognitiivseid teste Alz ravi hindamisel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies<br><br>(Alexander et al., 2002)                                       |
| Artiklis antakse ülevaade, kuidas atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoritega läbiviidud ravi tulemus Alz tõvega patsientidel kajastub erinevates psühhoneuroloogilistes ja kognitiivse võimekuse testides. Uuring viidi läbi 76 nõrga kuni mõõduka Alz tõvega patsiendil, kelle raviskeemi kuulus donazepil või rivastigmin. Seisund hinnati enne ravi algust ning 3, 6 ja 12 kuud pärast ravi alustamist.<br><br>Artiklis ei anta ülevaadet, milliseid teste kasutada kliinilises praktikas Alz farmakoloogilise ravi tulemuse hindamiseks.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | One-year treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: Improvement on ADAS-cog and TMT A, no change or worsening on other tests<br><br>(Borkowska, Ziolkowska-Kochan & Rybakowski, 2005) |
| Artiklis antakse ülevaade uuringust 83 dementse patsiendiga ja neile osutatud hoolduse kvaliteedist lähtuvalt kehtivast Alzheimeri tõve ravijuhendist. Artikkel ei anna infot Alzheimeri spetsiifilise farmakoloogilise ravi rakendamisest ja ravi jälgimisest.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Interventions to Improve Quality of Care: The Kaiser Permanente-Alzheimer' Association Dementia Care Project<br><br>(Cherry et al., 2004)                                                                         |
| Artikkel annab ülevaate Alzheimeri tõves kasutatavate ravimite toime hindamiseks potentsiaalselt sobivatest meetoditest, mis täiendavad praegu kasutuselolevaid teste (kognitiivse võimekuse testid, MMSE jne).<br><br>Probleemina tuuakse välja, et hetkel kasutuselolevad meetodid (kognitiivse võimekuse testid, MMSE), millega hinnatakse Alz tõve ravis kasutatavate ravimite toimet on liialt subjektiivsed ning vähesensitiivsed, et tuvastada 6 kuu jooksul toimunud muutusi patsiendi seisundis. Funktsionaalsed visualiseerivad uuringud võiksid täiendada kasutuselolevaid kognitiivse võimekuse teste uute ravimite väljatöötamisel. Käesoleval hetkel puuduvad sobivad farmakodünaamilised biomarkerid, mis võimaldaksid ennustada Alz tõve ravi terapeutilist toimet.<br><br>Donazepiliga ravitud Alz tõvega patsientidel hinnatakse sageli ravimi | Evaluation of symptomatic drug effects in Alzheimer's disease: Strategies for predicting of efficacy in humans<br><br>(Deguil et al., 2013)                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>positiivset toimet ADAS-Cog testiga, kusjuures ADAS-Cog testi tulemused korreleeruvad EEG tulemustega. Donazepili ravi positiivset toimet Alz tõvega patsientidel on näidatud funktsionaalse MRT ning PET testi tulemustega. Eelnev annab kinnitust, et nimetatud uuringud võiksid olla potentsiaalselt sobilikud, et hinnata ravimi toimet Alz tõvega patsientidel.</p> <p>Artikkel ei anna infot, milliseid funktsionaalseid visualiseerivaid uuringuid kasutada kliinilises praktikas Alz tõvega patsientide ravi jälgimisel.</p>                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |
| <p>Ülevaateartikkel, kus antakse ülevaade visualiseerivatest uuringutest, mida kasutatakse Alz tõve varases diagnoosimises, klassifikatsioonis ja haiguse progresseerumise jälgimiseks.</p> <p>Funktsionaalsed visualiseerivad uuringud</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Funktsionaalset MRT-d võib kasutada Alz tõvega patsiendi ravi jälgimisel.</li> <li>2. PET uuring on kasutusel Alz varases diagnostikas, kuid mitte ravi jälgimisel.</li> <li>3. Magnetresonantsspektroskoopia (MRS) on kasutusel haiguse progressi jälgimisel Alz tõve varase staadiumis.</li> <li>4. SPECT meetod on kasutusel Alz tõve diagnostikas.</li> <li>5. Magnetentsefalograafial on potentsiaali kasutamiseks Alz tõve diferentsiaaldiagnostikas.</li> </ol> | <p>A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease</p> <p>(Varghese et al., 2013)</p>                                 |
| <p>Ülevaateartikkel, mis käsitleb magnetresonantsspektroskoopia (MRS) kasutamist Alz tõve tulemi ennustamiseks.</p> <p>MRS ei ole Alz tõve spetsiifiline, vaid peegeldab neuronaalset düsfunktsiooni või neuronite vähenemist erinevatel põhjustel ning ei sobi seetõttu diagnoosimiseks. Võimalik, et MRS on efektiivsem Alz tõve kulu prognoosimisel ja ravi jälgimisel. Haiguse progresseerudes on võimalik näha N-aspartaadi taseme langust.</p> <p>MRS on toodud välja kui potentsiaalne vahend Alz tõve progresseerumise ja rakendatava ravi jälgimiseks kliinilistes katsetes, kuid artiklis ei anta soovitusi MRS-i kasutamiseks kliinilises praktikas.</p>                                                                                          | <p>Brain Magnetic Resonance Spectroscopy. Role in Assessing Outcomes in Alzheimer's Disease</p> <p>(Doraiswamy et al., 2000)</p> |

## Ravijuhendid

Kokkuvõtte ravijuhendites leiduvast

AGREEGA hinnatud ravijuhendid

**Guideline for Alzheimer's Disease Management (2008)** (California Department of Public Health, 2008)

Visiitide sagedus sõltub patsiendi kliinilisest staatusest, seisundi muutusest, raviplaanist, raviefekti jälgimisest. Seisundi korduvhindamist tuleb läbi viia pidevalt samade instrumentidega, et oleks võimalik jälgida muutusi patsiendi seisundis. Alzheimeri tõvega patsientide seisundit hinnata vähemalt iga 6 kuu järel, ootamatu muutuse korral kognitiivses võimekuses, funktsionaalses seisundis või käitumises tuleb koheselt seisundit hinnata. Regulaarsel visiidil raviarsti juurde hinnatakse patsiendi kognitiivset ja funktsionaalset võimekust ning kognitiivsete ja käitumuslike sümptomite esinemist ja allumist ravile. SOOVITUS: seisundi hindamine peab toimuma vähemalt iga 6 kuu järel, ootamatud muutused käitumises või seisundi halvenemise kiirenemine nõuavad kohest visiiti raviarsti juurde. (California Department of Public Health, 2008)

Funktsionaalse võimekuse hindamisel võib kasutada põhiliste ADL toimingute (söömine, pesemine, riietumine, liikumine, toaleti kasutamine) või keerukamate IADL toimingute (poeskäimine, söögitegemine, arveldamine, ravimite võtmine) hindamist. Hindamisinstrumentidest on kasutusel mitmeid erinevaid standardiseeritud instrumente (Bartheli või Katz'i instrument). Hindamine võimaldab mõista, kus patsient enam abi vajab, kuidas kohandada turvalist keskkonda ja kuidas planeerida ravi. SOOVITUS: Vii läbi ja dokumenteeri hindamine ning jägi igapäevast funktsionaalset toimetulekut nagu toitumine, pesemine, riietumine, liikumine, toaleti kasutamine, kontinents ja võimekus arveldamisel ja ravimite kasutamisel. (California Department of Public Health, 2008)

Kognitiivset võimekust tuleb hinnata perioodiliselt, et märgata ootamatuid muutusi, jälgida keskkonna ebasoodsat mõju või ravimite ja teiste sekkumiste mõju. Hindamiseks kasutada usaldusväärset, objektiivset standardiseeritud ja kergesti kasutatavat instrumenti. Instrumentidest on kasutusel mitmeid sobivaid, kõige sagedamini kasutatav on MMSE instrument, ehkki kasutada on võimalik mitmeid valideeritud instrumente. Kõigi kognitiivse võimekuse testimiseks kasutatavate instrumentide kasutamise korral on oluline meeles pidada keele ja haridustaseme mõju testi sooritamisele. SOOVITUS: vii läbi ja dokumenteeri hindamist valideeritud usaldusväärse instrumendiga ja jälg muutu kognitiivses võimekuses (California Department of Public Health, 2008)

Käitumuslike probleemide hindamiseks on kasutusel standardiseeritud testid, et hinnata problemaatilise käitumise sagedust, tõsidust, kestvust ning samuti lähedase toimetulekut. Psühhootiliste sümptomite hindamiseks on samuti kasutusel mitmeid valideeritud teste. Praktikas kasutamiseks sobib lühike, informatiivne, valideeritud neuropsühhiaatrilise hindamise test (The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire), mis võimaldab psühhiaatriliste sümptomite hindamist, kuid ei võimalda hinnata sümptomite tõsiduse muutust ajas. Patsiendi lähedase/hooldaja abiga saab hinnata depressiooni esinemist, kasutades selleks sobivat testi (The Cornell Scale for Depression in Dementia). SOOVITUS: vii läbi ja dokumenteeri hindamist ja jälg muutu käitumises, psühhootilistes sümptomites või depressioonis. (California Department of Public Health, 2008)

SOOVITUS: Hinda ja dokumenteeri ravimite (retsepti- ja käsimeeriravimite) tarvitamist igal visiidi. (California Department of Public Health, 2008)

Koliinesteraasi inhibiitorid ja N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) antagonist (memantiin) kognitiivse võimekuse parandamiseks ja funktsionaalse languse aeglustamiseks nõrga, mõõduka või raske dementsuse korral: ravitulemuse hindamiseks kasutada üldist kliinilist hindamist, lähedase/hooldaja infot, neuropsühholoogilist hindamist ja/või vaimse seisundi küsimustikku, samuti jälgida käitumist ja funktsionaalseid muutuseid. Lühikesed vaimse seisundi testid ei võimalda adekvaatselt hinnata nimetatud ravimite mõju kognitiivsele võimekusele. Ravimite toime ja soovitud efekti hindamiseks peab hindama patsiendi seisundit 6-12 kuu jooksul. Ravimi toimet hinnata vähemalt iga 6 kuu järel. (California Department of Public Health, 2008)

**David B. Hogan MD, et al..Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. (Hogan et al., 2008)**

Kui patsiendile on määratud farmakoloogiline ravi, tuleb jälgida patsienti võimalike soovimatute kõrvaltoimete tekkimise suhtes ja hinnata ravitulemust pärast ravi rakendaist (3-6 kuud ravi algusest). Arst peab kasutama hindamiseks lühikesi kognitiivse ja funktsionaalse võimekuse teste. MMSE test üksi ei sobi ravitulemuse hindamiseks, kuna on vähesensitiivne võimaliku oodatava vähesse ravitulemuse suhtes. Koliinesteraasi inhibiitorite kasutamisel, kui ravi tulemus on soovitud ja ei esine olulisi häirivaid kõrvaltoimeid, tuleb patsiendi seisundit hinnata iga 6-12 kuu järel. (Hogan et al., 2008)

**EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimers disease (2010) (Hort et al., 2010)**

Regulaarselt tuleb jälgida patsiendi vastust ravimitele ning haiguse progresseerumist (MMSE skaala kasutamine) – hea praktika tava soovitus.(Hort et al., 2010)

**GUIDELINE WATCH (OCTOBER 2014): PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS (Rabins et al., 2012)**

Ei käsitle ravi jälgimist.

**TEISED RAVIJUHENDID**

**FOLLOW-UP FOR ALZHEIMER PATIENTS: EUROPEAN ALZHEIMER DISEASE CONSORTIUM POSITION PAPER (Nourhashémi et al., 2010)**

Euroopa Alzheimeri tõve konsortsiumi poolt tehtud ettepanekute kogum Alz tõvega patsiendi jälgimiseks – Euroopa standard, mis tugineb teaduskirjandusele ja mitmete ekspertide koostööle.

Toovad välja probleemi, et kui ka patsient saab Alz diagnoosi, ei järgne sellele regulaarset ja standardiseeritud jälgimist. Artikkel püüab luua jälgimisplaani, mida saab kasutada standardina Euroopas.

Soovitus: regulaarne kognitiivse võimekuse hindamine on oluline, et näha haiguse progresseerumiskiirust ning hinnata rakendatud ravimeetodite toimet. Hindamiseks kasutatavate vahendite osas ei ole konsesust, kuid soovitav on kasutada valideeritud, standardiseeritud teste, mis on lihtsalt rakendatavad ning mida kasutatakse igapäevapraktikas. Soovituslikult hinnata kognitiivset võimekust igal visiidil vähemalt MMSE testiga. Kui kognitiivne langus MMSE testiga hinnates on oodatust suurem, tasub esmalt mõelda muudetavatele teguritele nagu keskkonnast tulenev stress, kaasnevad haigused, segasusseisund.

Kuna alatoitumus ja kaalukaotus Alz tõvega patsientidel on seotud suurema riskiga hospitaliseerimisele, on oluline hinnata patsiendi kaalu. Lisaks kaalumisele viia läbi Mini Nutritional Assessment (MNA) küsitlus. Alz tõvega patsientidel on kõrge risk kukkumisteks ja luumurdudeks. Oluline on regulaarselt hinnata patsiendi tasakaalu ja liikumisprobleeme. Soovitus: hinnata patsiendi kukkumisrisi mitu korda aastas, kasutades Tinetti skaalat

Spetsiifilist farmakoloogilist ravi saavaid patsiente tuleb hinnata 6-12 kuu jooksul, et näha ravi toimet. Mõistlik on regulaarne hindamine ravi määranud arsti poolt. Hinnatakse püstitatud eesmärgi (süvenemise kiiruse aeglustumine, sümptomite edasilükkamine, stabiliseerimine või parandamine) ning sümptomeid mitmel tasandil (kognitsioon, funktsionaalne toimetulek, käitumine).

1. Käitumisprobleeme tuleb hinnata süstemaatiliselt (soovitatud on minimaalselt kord aastas, kuid enamasti soovitatakse mitu korda aastas). Sümptomite hindamiseks on kasutusel mitmeid neuropsühhiaatrilisi teste (Neuro Psychiatric Inventory, Neuro Behavioral Rating Scale, Cohen-Mansfield Agitation Inventory, Behavioral Pathology Rating Scale for AD). Hindamisel tuvastatakse, mis tüüpi käitumishäirega on tegu (agressioon, apaatia, unehäired jne) ning millest see tuleneb (haigus ise, kaasuvad haigused, ravimite kõrvaltoimed). Hindamise tulemusel saab rakendada sekkumisi (esmalt mittefarmakoloogilised) ja hinnata nende toimet sümptomitele. Kui rakendatud on farmakoloogilist ravi, tuleb regulaarselt hinnata ravimi toimet ja taluvust. Soovitus: psühhoneuroloogiline hindamine igal raviarsti visiidiil, kasutada Neuro Psychiatric Inventory testi.

2. Oluline on hinnata patsiendi toimetulekut igapäevaelu tegevustega, mil määral ta vajab kõrvalist abi. See on oluline raviplaani koostamisel. Soovitus: hinnata ADL ja IADL toiminguid, tuginedes patsiendi ja tema lähedaste ütlustele.

Patsiendi hindamist soovitatakse iga 6 kuu järel. Kui patsiendi seisund halveneb kiiresti või tekivad uued komplikatsioonid, tuleb patsiendi seisundit koheselt uuesti hinnata. Kui avastatakse kaasuvaid patoloogiaid, tuleb uue diagnoosi saamisele järgneva kahe kuu jooksul patsienti süstemaatiliselt jälgida. Oluline on hinnata, kuidas patsient oma koduses keskkonnas toime tuleb – ei pea ootama kriisisituatsiooni, et teha ümberkorraldusi elukeskkonnas.

Soovitus: Perearst peab patsiendi seisundit hindama iga 1-3 kuu möödudes (olenevalt haiguse stabiilsusest), ravi eest vastutav arst peab raviplaani uuesti üle vaatama iga 6-12 kuu möödudes.

## **Guidelines for managing Alzheimer's disease: Part I. Assessment (Cummings et al., 2002)**

Ravijuhend perearstidele Alz tõvega patsiendi jälgimiseks, lisatud patsiendi jälgimiseks kasutatavad hindamisinstrumendid.

Soovitus: hinda patsiendi seisundit iga 6 kuu järel või vajadusel sagedamini; hinda igapäevast toimetulekut (söömine, riietumine, pesemine, liikumine, toaletis käimine, kontinents, arveldamine ja ravimite võtmine), kognitiivset võimekust (kasuta valideeritud instrumenti nt MMSE), teisi tervise seisundeid, käitumuslikke probleeme, psühhootilisi sümptome ja depressiooni.

1. Igapäevast toimetulekut saab hinnata, kasutades ADL skaalat. Saadud tulemus võimaldab planeerida patsiendi vajadustest lähtuvat kõrvalist abi ja kõrvalise abi vajaduse muutust haiguse kulgedes. IADL skaala kasutamisel saab hinnata kõrvalise abi vajadust tegevustes nagu söögitegemine, poeskäimine, arveldamine, ravimite võtmine.

2. Kognitiivset võimekust tuleb hinnata perioodiliselt kogu haiguse kulu vältel. Hindamise ajastus sõltub haiguse staadiumist ja teiste kaasuvate haiguste jälgimisest. Hindamine toimub vähemalt iga 6 kuu järel. Kõige sagedamini kasutatakse MMSE testi. MMSE test ei ole Alz tõve spetsiifiline ning haiguse hilisemas staadiumis ei näita haiguse halvenemist (juba saavutatud madal punktiskaala ei lähe madalamaks, kui patsiendi seisund halveneb).

3. Regulaarselt tuleb hinnata patsiendi käitumuslikke sümptomeid, psühhootilisi sümptomeid ja depressiooni. Käitumuslike probleemide tagamaa võib olla meditsiiniline, psühhosotsiaalne, psühhiaatriline või keskkonnast tulenev. Oluline on hinnata seisundit iga 6 kuu järel. Kasutada võib Neuropsychiatric Inventory küsimustikku, millega saab hinnata nii patsiendil esinevaid sümptome kui sümptomitest põhjustatud stressi lähedasel.

Patsiendi seisundi hindamise sagedus sõltub patsiendi ja tema lähedase vajadustest. Hinnata tuleb vähemalt iga 6 kuu järel, vajadusel sagedamini (esinevad kompleksed või potentsiaalselt ohtlikud sümptomid, alustatakse uue raviga).

## **Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice (Guerra et al., 2015)**

Itaalia multidistsiplinaarse töörühma soovitused amüloidvalgu-PET meetodi kasutamiseks kliinilises praktikas. Soovitusel põhinevad teaduskirjandusel ja kehtivate soovitusel.

Käesolevaga kasutatakse PET meetodit teatud juhtudel Alz diferentsiaaldiagnostikas ning kliinilistes uuringutes.

Töörühm ei soovita kasutada amüloidvalgu PET uuringut kognitiivse languse jälgimiseks.