**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

**Süstemaatilised ülevaated**

Kasutusel koliinesteraasi (ChEIs) inhibiitorid (donepesiil, galantamiin, takriin ja rivastigmiin) ja N-metüül D-aspartatat 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 effektiivsust 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 diagnoosi2)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.**Hiljem:**1) ChEIs on olulised haiguse hilisemas staadiumis2) 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 efficasy when it can have greatest effect2) Säilitage funktsioon kõrgeimal tasemel nii kaua kui võimalik3) Transdermaalne ravim võimaldab saavutada kõrget doosi ilma ohverdamata taluvust4) 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 ravi2)minimaliseerida ChEIs kõrvalmõjusid aeglase tiitrimisega3) Planeerida kõrge doosini jõudmist, suurendades ravi kuulekust (Compliance)4) Haiguse hilisemas staadiumis on pakkuda toetust koos tagavaras oleva ravimigaArtikli autorid soovitavad ALZ haigetele optimaalset doosi vastavalt haiguse staadiumile ja jätkata ravi pikka aega. Olulised on emotsionaalne toetus ja regulaarsed dünaamika hindamised. | **Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitor**s. Small G, Bullock R. Alzheimer’s & Dementia. 2011; 7: 177–184.  |
| Eesmärk: ChEIs ja memantiini kliinilise effektiivsust võrrelda erinevates ALZ staadiumitesChEIs 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, teiseseks tulemuseks on toodud sageli MMSE skoor. Mõõduka ja raske ALZ hidamiseks on kasutatud Severe Impairment Battery (SIB). 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).  **ChEI**s**:****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 Batary`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 jälgmise perioodi lõpuks leiti oluline paranemine ADAS-Cog (keskmine -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 kerged 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 mittepüsiv 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 –1,41ja 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 effekti.**Üldine kokkuvõte ChEIs kohta:** * Paraneb kognitisoon, hinnatud ADAS-Cog, muutus 2-3 punkti
* Metaanalüüsides kasu tagasihoidlik
* Kliiniline effekt 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-Maintenanse Scale, Instrumental ADL, CDR-Sum of Boxes vähenemise aeglustumine
* 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 ravitudChEIs-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 kombintasioonravi kohta. * Kõrvaltoimeid menatiini kasutamsiel vähem
* A post hoc meta-analüüs menatiin 20 m/päevas ja donepesiil 10 mg/päevas näitas kognitsiooni, funktsioonide ja üldstaatuse paranemist võrreldes platseeboga (Atri et al.2013).
* Mõõdukate-raskete ALZ grupis kombintasioonravi 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.
* Metaanlüüs 7 RCT kohta leiab väikse olulise effekti (käitumise, ADL, üldtulemuste osas –0,10 vs 0,15 ainult donepesiil ravi grupis) kombintasioonravi kasuks (Matsunaga S, et al. Int J Neuropsychopharacol.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.
 | 9.9 Deardorff WJ, Feen E, Grossberg GT. The Use of Cholinesterase Inhibitors Across All Stages of Alzheimer’s Disease. Drugs Aging 2015; 32:537–547.1) Tacriini mittekasutamise kohta on viited metaanalüüsile.2) donepesiili, galantamiini, rivastagmiini ja donepsiil ning memantiini – memantiini kombintasiooni kohta tabel, viited meta-analüüsidele lk 538 |
|  |  |
| UURingu (RCT platseebogrupiga, topeltpime) eesmärk: hinnata effektiivsust 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 significantlyoutperformed 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 lastobservation 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 fewerpatients receiving memantine added to donepezil showed marked clinical worsening than those receiving placeboadded 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.** | Atri A, Molinuevo J, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer’s diseasereceiving donepezil: new analyses of efficacy andsafety for combination therapy Alzheimers Research & Therapy 2013, 5:6 |
|  |  |
|  |  |

**Ravijuhendid**

Kokkuvõte ravijuhendites leiduvast

**Waldemar G, Dubois B., Emre M., Georges J., McKeith IG, Rossor M., Scheltens P., Tariska P., Winblad B. Recommentdations 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 tõenduspõhised soovitused 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 effekti ja kõrvatoimeid ja ravimi kasutuse ohutust, läbi rääkida patsiendiga ja tema hooldajaga, tugiisikuga.

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 kombintasioonravist ja soovitused: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 doosigaRavi memantiiniga on soovitav: 2.1 mõõduka ALZ puhul, kui nad ei talu ChEIs või need on vastunäidustatud2.2 raske ALZ Juhendis ära toodud donepesiili, galantamiini, rivastigmiini kliiniliste uuringute effektiivsus.**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 costeffective******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 ahigher 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** |
|  |