

Alzheimerin taudin lääkkeet

Alzheimerin tauti

Alzheimerin tauti on yleisin dementiaa aiheuttava sairaus, se käsittää n. 60 % kaikista dementoista. Vaskulaarinen dementia ja Lewyn kappale -dementia ovat muita demencian muotoja. Suomessa on nykyään keskivaikeaa tai vaikeaa dementiaa sairastavia noin 70 000 ja lievää dementiaa sairastaa ainakin 30 000 henkilöä. Lisäksi yli 65-vuotiaista jopa 30 % kärsii lievemmästä ikäänymiseen liittyvästä muistihäiriöstä.

Alzheimerin taudin syy on tuntematon. Keskeinen aivomuutos on aivojen ohimo-ohkojen sisäosien hermosolukato, jota on erityisesti entorinaalisessa kuorikerroksessa ja hippokampuksessa. Jo Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa entorinaalisen kuorikerroksen (kerrokset II–IV) soluista on noin puolet tuhoutunut. Tyypillisiä patologisia muutoksia ovat solunulkoiset plakit ja solunsisäiset neurofibrillikimput. Amyloidivalkuaisen kertyminen mm. plakkeihin ja verisuonten seinämiin on keskeinen muutos, joka johtuu β -amyloidiproteiinin aineenvaihdunnan häiriintymisestä.

Biokemiallisesti selvin muutos Alzheimerin taudissa on aivojen asetyylikoliinitoiminnan heikkeneminen. Tämä on havaittavissa etuaivojen pohjalta isoaivokuorelle ulottuvien hermosolujen tuhoutumisena erityisesti *nucleus basaliuksen* alueella (ks. luku 10). Asetyylikoliinia syntetisoivan entsyymin, koliiniasetyylitransferaasin, aktiivisuus on myös vähentynyt. Aivojen muidenkin välittäjäainejärjestelmien, kuten noradrenaliini-, serotoniini- ja dopamiini-järjestelmien, toiminta on heikentynyt Alzheimerin taudissa.

Alzheimerin tauti etenee hitaasti tyypillisin vaihein, vaikka oireiden alkamisikä ja etenemisnopeus ovat yksilöllisiä. Tavallisimmin tauti alkaa 65 ikävuoden jälkeen ja sen esiintyvyys lisääntyy iän myötä. Osalla tauti alkaa kuitenkin selvästi jo nuorempana.

Keskeinen kliininen piirre on muistin heikkous. Tunnusomaista on tapahtumamuis-
tin huononeminen: viimeaikaiset tapahtumat eivät pysy mielessä ja kuullut kertomukset unohtuvat. Samoin mm. sanalistan tai sanaparien oppiminen on heikentynyt ja viivästynyt mieleenpalautus on huonoa. Alussa ongelmat tulevat esiin uusissa ja monimutkaisissa tehtävissä ja kuormittavissa tilanteissa. Vähitellen alkaa tulla merkkejä laaja-alaisesta kognitiivisten toimintojen heikkenemisestä: aloitekyvyn ja keskittymiskyvyn vaikeuksia, sanojen löytämistä vaikeutta, hahmotuskyvyn ongelmia ja mielialamuutoksia. Sairaudentunto heikkenee ja alkaa tulla vaikeuksia monimutkaisemmissa arkitöissä. Oireiden edetessä potilas alkaa tarvita jokapäiväisessä elämässä jatkuvaa toisen henkilön apua, ohjausta ja valvontaa.

Muistin heikkenemisen ohella Alzheimerin tautiin liittyy myös muita oireita, joista on käytetty nimityksiä liitännäisoreet tai käytätymisoreet. Tällaisia oireita ovat mm. masentuneisuus, ahdistuneisuus, levottomuus, aggressiivisuus, harhaisuus. Näiden oireiden hoitoon on olemassa oireenmukaisia lääkkeitä, jos oireet ovat niin voimakkaita ja häiritseviä, että ne vaativat lääkehoitoa.

- *kolinergisten neuronien tuhoutuminen*

- *muistin heikkeneminen*

- *muut oireet*

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeaineet

Kliiniset piirteet ja niiden ilmaantuminen korreloivat lisääntyneeseen sisemmän ohimolohkon atrofiaan, joka vähitellen leviää laajemmalle ohimolohkoon ja myöhemmin pääläen- ja otsalohkojen alueelle. Kun Alzheimerin tauti on edennyt vaikeaan asteeseen, henkilö menettää puhe-, kävely- ja pidätyskykynsä. Potilaalla saattaa esiintyä myös epileptisiä kohtauksia tai lihasnykäyksiä (myoklonus).

• hoito

Alzheimerin taudin hoidon pääpiirteet on kuvattu taulukossa 29-1. Hoito vaatii osaamista useilta lääketieteen alueilta sekä yhteistyötä ammattiryhmien kesken. Informaatio ja tuki potilaalle ja hänen omaisilleen ovat myös tärkeitä.

Alzheimerin taudin spesifinen lääkehoito perustuu potilaan kognitiivisia toimintoja vahvistaviin lääkeaineisiin, ja ainoa lääkeryhmä tähän ovat antikoliiniesteraasit. Tarvittaessa hoidetaan potilaan käyttäytymishäiriöitä, kuten levottomuutta ja aggressiivisuutta, esim. pieniannoksisella neuroleptilääkityksellä. Masennuksen hoitoon voidaan käyttää mm. serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI). Spesifistä taudin etenemiseen vaikuttavaa lääkehoitoa ei toistaiseksi ole.

Taulukko 29-1. Alzheimerin taudin hoito. Tällä hetkellä ei ole yhtään kiistatta taudin kulkuun vaikuttavaa lääkeainetta.

Oireenmukainen hoito
– kognitiiviset oireet
– käyttäytymisoireet

Taudin kulkuun vaikuttava hoito

Muiden sairauksien hoito

Potilaan ja omaisten neuvonta

Kodinhoidon tukitoimet

Lääkevasteiden mittaaminen ja arviointi

Alzheimerin taudin hoidossa käytettävien lääkeaineiden kliinisen tehon arviointi on tavanomaista vaikeampaa kognitiivisten toimintojen ja sosiaalisen suoriutumiskyvyn mittaamisen hankaluuden vuoksi. Euroopan ja Yhdysvaltojen lääkevalvontavirastot ovat antaneet ohjeistoja, joiden mukaisesti uudet lääkkeaineet tulee tutkia ja kliininen teho arvioida. Keskeistä niissä on se, että lääkeaineella tulee olla objektiiv-

Taulukko 29-2. Kliinisiä testejä, joita on käytetty mittaamaan lääkeaineiden tehoa Alzheimerin taudissa. Muutokset testien tuloksissa eivät ole lineaarisia taudin progression kaikissa vaiheissa.

| Testi | Tuloksen numeerinen kuvaus | Testin kuvaus |
|-----------|--|--|
| ADAS-Cog* | 0 (normaali)– 70 (vaikea dementia) Vuositainen lasku 8–10 % ¹ | Kognitiivisten toimintojen standardoitu analysointi |
| CIBIC** | 1 (huomattava parannus)– 7 (selvä huononeminen) | Kliinisen tilan strukturoimaton arvio; perustuu potilaan ja huoltajien haastatteluun |
| MMSE*** | 0 (vaikea dementia)– 30 (normaali) Vuositainen lasku 10 % | Käytetään karkeana testinä mittaamaan kognitiivisten toimintojen tasoa |

¹ Taudin etenemisen takia Alzheimerin tautia sairastavan potilaan suorituskyky heikkenee ajan funktiona ilman taudin progressioon vaikuttavaa hoitoa.

* ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
** CIBIC = Clinician Interview-Based Impression of Change Scale
*** MMSE = Mini-Mental State Examination

sesti havaittava vaikutus kognitiivista suorituskykyä mittaavissa testeissä ja lääkärin tekemässä yleisessä arvioinnissa potilaan kliinisestä vasteesta lääkeshoidolla. Lisäksi voidaan mitata esim. päivittäisistä toiminnoista selviytymistä. Hoitovasteen tulee säilyä ainakin 6 kuukautta. Tavallisimmin käytettyjä testejä on kuvattu taulukossa 29-2.

Alzheimerin taudin oireenmukainen lääkehoito

Antikoliiniesteraasit

Perustana asetyylikoliinitoimintaa lisäävien lääkkeiden hyödyllisyydestä Alzheimerin taudin hoidossa ovat koe-eläimillä ja ihmisillä suoritettut kokeet, joissa on nähty muskariini- ja nikotiinireseptoreita salpaavien lääkkeiden heikentävän tarkkaavaisuutta ja muistia. Koe-eläimistä on lisäksi havaittu, että asetyylikoliinihermosolujen tuhoutumisen aiheuttama tarkkaavaisuus- ja muistihäiriö voidaan poistaa antamalla asetyylikoliinin nikotiini- tai muskariinireseptorien agonisteja tai estämällä asetyylikoliinin hajoamista asetyylikoliiniesteraasin estäjillä. Asetyylikoliinitoimintaa lisäävien lääkkeiden teho on heikompi, jos koe-eläinten muita nousevia ratajärjestelmiä (noradrenaliini- ja serotoniinijärjestelmiä) on myös vaurioitettu.

- vaikutukset

Vuonna 1976 julkaistiin ensimmäiset raportit asetyylikoliinia syntetisoivan entsyymin, koliiniasetyylitransferaasin, heikentyneestä toiminnasta Alzheimerin taudissa. Lisäksi havaittiin, että aivokudosnäytteissä koliiniasetyylitransferaasin heikentynyt aktiivisuus korreloi kognitiivisten oireiden vaikeuteen.

Alzheimerin taudissa mediaalisen temporaalilohkon muistirakenteissa tapahtuva synapsien ja hermosolujen kato heikentää kolinergisten lääkkeiden kykyä tehostaa muistia. Kliininen teho välittyikin pääosin paremmin säilyneiden kolinergisten yhteyksien kautta, kuten otsalohkon etuosan tehostuneen asetyylikoliinitoiminnan kautta, mikä parantaa tarkkaavaisuuden ylläpitämistä ja kohdentamista.

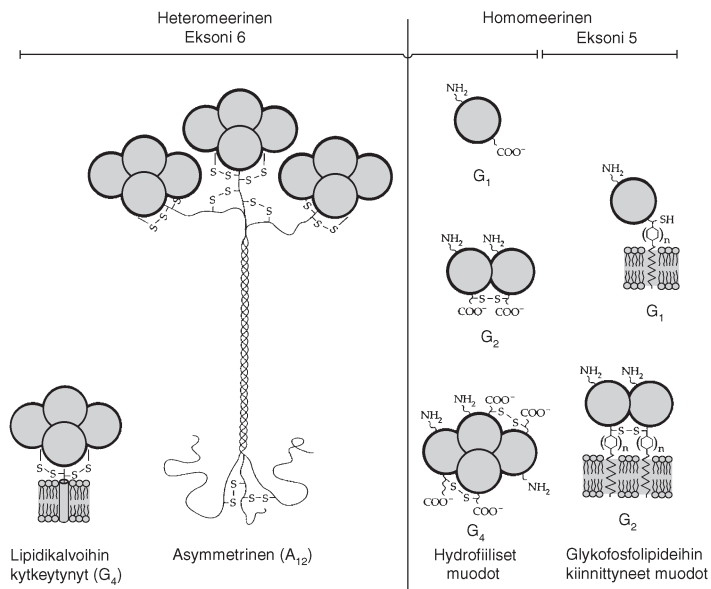
Kolinergisten lääkkeiden käyttäytymisoireita lievittävä vaikutus Alzheimerin taudissa välittyy ainakin osittain limbisten ja otsalohkon kolinergisten projektioiden toiminnan säätelyn kautta (ks. myös luku 10). Lisäksi kolinergisten lääkkeiden on havaittu parantavan vuorokausirytmien säätelyä, mikä saattaa välittyä talaamisen ja kortikaalisen kolinergisen toiminnan tehostumisen avulla.

Aivojen koliiniesteraasit

Asetyylikoliinin vaikutus synapsiraossa päättyy entsyymaattisen hajoamisen seurauksena (ks. luku 11). Tästä vastaavat koliiniesteraasit, asetyylikoliiniesteraasi ja butyryylikoliiniesteraasi (pseudokoliiniesteraasi), joita koodaavat eri geenit. Näiden kahden koliiniesteraasin substraattispesifisyys eroaa toisistaan: asetyylikoliiniesteraasi hajottaa erityisesti asetyylikoliinia, kun taas butyryylikoliiniesteraasi on epäspesifisempi ja pilkkoo myös muita yhdisteitä. Myös niiden jakauma elimistössä on erilainen. Kumpaakin on aivoissa, asetyylikoliiniesteraasia etenkin asetyylikoliinia syntetisoivissa hermosoluissa ja kolinergisten neuronien kohdesoluissa, butyryylikoliiniesteraasia taas etenkin gliasoluissa.

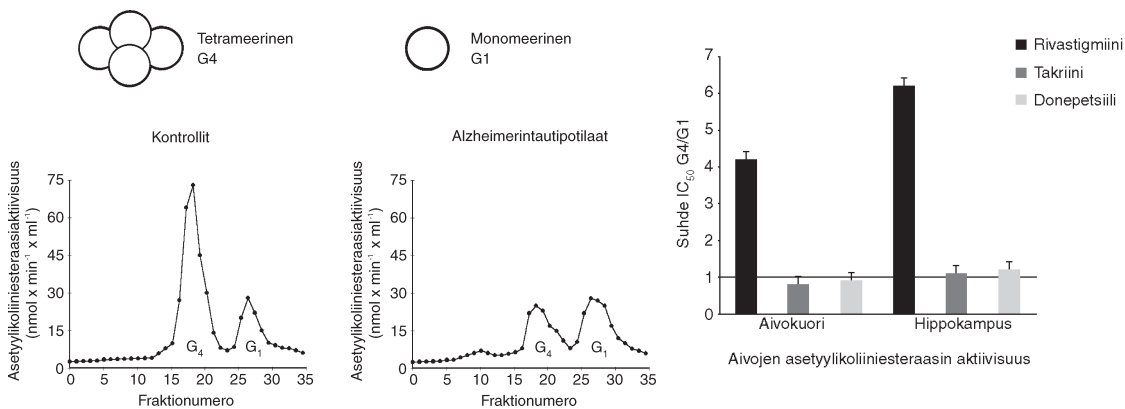
Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Kuva 29-1. Asetyylikoliiniesteraasin molekyyli muodot. Asetyylikoliiniesteraasi esiintyy homomeerisinä ja heteromeerisinä muotoina. Lisäksi tavataan globulaarisia (G) ja asymmetrisiä (A) muotoja. Eri muotojen lokalisaatiossa solun sisässä on eroja. A₁₂-muoto sitoutuu solunulkoiseen väliaineeseen kollageeniin sisältävän kierteisen hännän avulla. Solukalvoihin sitoutuvat G₁-, G₂- ja G₄-muodot ovat tärkeimmät keskushermostossa asetyylikoliinia synapsiraosta hajottavat asetyylikoliiniesteraasin muodot.



Asetyylikoliiniesteraasi on glykoproteiini, joka koostuu yhdestä tai useammasta alayksiköstä. Ne voivat olla homomeerinä tai heteromeerinä joka globulaarisessa (G) tai asymmetrisessä (A) muodossa (kuva 29-1). Eri muodot johtuvat vaihtehtoisesta asetyylikoliiniesteraasin lähetti-RNA:n silmukoinnista. Lisäksi globulaariset muodot voivat olla hydrofiilisiä tai glykofosfolipideihin sitoutuvia. Aivoissa synapsirakoon vapautuneen asetyylikoliinin hajottaa pääasiassa membraaniin sitoutuneet G₁-, G₂- ja G₄-muodot. Asetyylikoliiniesteraasin eri muodoilla ja lokalisaatiolla uskotaan ole-

Kuva 29-2. A) Aivojen kuorikerroksen asetyylikoliiniesteraasin G₁- ja G₄-muotojen määrät Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla ja kontrollilhenkilöillä. B) eri lääkeaineiden suhteellinen voimakkuus asetyylikoliiniesteraasin G₁- ja G₄-muotojen estäjinä.



29. Alzheimerin taudin lääkkeet

Taulukko 29-3. Alzheimerin taudin hoidossa käytettyjen antikoliiniesteraasien farmakologisia ominaisuuksia.

| Ominaisuus | Lääkeaine | | |
|--|----------------|---------------------------|----------------|
| | Donepetsiili | Rivastigmiini | Galantamiini |
| Hyötyosuus (%) | ~100 | ~ 40 | ~90 |
| Ruoan vaikutus imeytymiseen | ei | hidastaa (AUC) | hidastaa |
| Puoliintumisaika plasmassa (h) | 70 | 1 | 7–8 |
| Metabolia | CYP2D6; CYP3A4 | esteraasit | CYP2D6; CYP3A4 |
| Selektiivyyden suhteeseen, asetyylikoliiniesteraasin | selektiivinen | ei selektiivinen | selektiivinen |
| Koliiniesteraasin estyminen | ohimenevä esto | pseudoirreversiibeli esto | ohimenevä esto |

van merkitystä antikoliiniesteraasien vaikutuksien kannalta. Joidenkin tutkimuksien mukaan Alzheimerin tautipotilaiden aivoissa on vähentynyt erityisesti G_4 -muoto, kun taas G_1 -muoto on suhteellisen hyvin säilynyt (kuva 29-2).

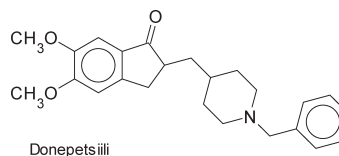
Asetyylikoliiniesteraasilla on ilmeisesti myös muita tehtäviä aivoissa kuin asetyylikoliinin inaktivoiminen.

Alzheimerin taudin hoidossa käytettävät antikoliiniesteraasit

Tällä hetkellä kliinisessä käytössä olevat Alzheimerin taudin kognitiivisia oireita lievittävät lääkkeaineet ovat kaikki antikoliiniesteraaseja. Suomessa on rekisteröity donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini. Ensimmäisenä kliiniseen käyttöön hyväksytty takriini ei ole enää Suomessa markkinoilla.

Kontrolloituja vertailututkimuksia eri antikoliiniesteraasien kliinisestä tehosta tai siedettävyydestä ei ole tehty. Olemassa olevan tiedon valossa kaikkien kliininen teho on suhteellisen pieni ja samansuuruinen. ADAS-Cog-asteikolla mitattuna antikoliiniesteraaseilla saavutetaan 3,5–5 pisteen parannus potilaiden kognitiivisessa suorituskyvyssä, mikä on kliinisesti merkittävä parannus.

Tutkimuksissa havaittu tyypillinen löydös on, että kognitiivisiä toimintoja mittaavissa testeissä aktiivilääkettä saaneiden potilaiden suorituskyky on vuoden kuluttua lähellä lähtötasoa, kun lumelääkettä saaneilla havaitaan samassa ajassa selvä huononeminen. Erityisesti kohenee potilaiden orientaatio ja vireystaso. Myös apatiaoireet ja käytösoireet lievittyvät. Toistaiseksi on vain vähän tietoa siitä, missä määrin antikoliiniesteraasit viivyttävät potilaiden laitoshoitoon joutumista ja onko eri antikoliiniesteraasien välillä eroja tämän suhteen.



Keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet

Hoito voidaan aloittaa heti kliinisen diagnoosin varmistuttua, koska antikoliiniesteraasien kliininen teho on todettu lievää ja keski-aikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla. Niiden tehokkuudesta hoitokodeissa olevilla vaikeaa dementiaa sairastavien hoidossa ei ole riittävä näyttöä.

Yksittäisten antikoliiniesteraasien vertailua

Antikoliiniesteraasien farmakologisia ominaisuuksia on kuvattu taulukossa 29-3.

- *takriini*

- *haitat*

Takriini (tetrahydroaminoakridiini) oli ensimmäinen kliiniseen käyttöön tullut antikoliiniesteraasi. Sen vaikutusaika on suhteellisen lyhyt, ja siksi sitä joudutaan ottamaan neljä kertaa vuorokaudessa. Takriini aiheuttaa (annoksesta riippuen) huomattavan yleisesti asymptomaattista maksaentsyymiarvojen nousua. Lisäksi noin kolmasosa potilaista saa pahoinvointia ja muita perifeerisiä kolinergisiä haittavaikutuksia, varsinkin jos takriinia käytetään suurempina ja samalla tehokkaampina annoksina. Takriinia käytetään enää suhteellisen vähän, eikä se ole Suomessa markkinoilla.

- *donepetsiili*

- *yhteisvaikutukset*

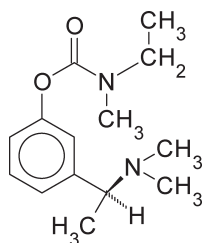
Donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini ovat uudempia antikoliiniesteraaseja. Donepetsiilin etu on anto kerran päivässä. Lisäksi se aiheuttaa suhteellisen vähän perifeerisiä haittavaikutuksia, minkä vuoksi suurin osa potilaista voi käyttää sitä kroonisesti. Donepetsiilin käytössä tulee ottaa huomioon lääkemetaabolian geneettiset polymorfiat ja lääkeinteraktiot, koska donepetsiili metaboloituu CYP2D6:n ja CYP3A4:n kautta (ks. tietoruutu L65 lääkkeiden yhteisvaikutuksista). Donepetsiilin annos on 5–10 mg/vrk.

- *galantamiini*

Galantamiini on tertiäärinen kasvista eristetty alkaloidi, joka on spesifinen asetyylikoliiniesteraasin estäjä. Galantamiinin estovaikutus on ohimenevä. Kliinisissä kokeissa galantamiinin on osoitettu olevan tehokas ja hyvin siedetty.

- *rivastigmiini*

Rivastigmiinin vaikutusaika on suhteellisen pitkä, vaikka sen puoliintumisaika plasmassa on lyhyt. Tämä johtuu siitä, että rivastigmiini on ns. pseudoirreversiibeli asetyylikoliiniesteraasin estäjä, joka estää kerta-annoksen jälkeen aivojen asetyylikoliiniesteraasia ainakin 10 tunnin ajan. On näyttöä, että rivastigmiini estää erityisesti asetyylikoliiniesteraasin G_1 -muotoa (ks. kuva 29-1 ja 29-2), joka on säilynyt Alzheimerin taudissa suhteellisen hyvin. Onko tällä seikalla mahdollisesti kliinistä merkitystä, vaatii vielä jatkotutkimuksia. Siedettävyydeltään rivastigmiini on samanarvoinen donepetsiilin kanssa. Yleisimmät haitat ovat pahoinvointi ja huimaus. Harvemmin esiintyy oksentelua tai ripulia. Rivastigmiini metaboloituu esteröitymällä, joten metaboliatasolla tapahtuvien lääkeinteraktioiden esiintyminen on epätodennäköistä. Rivastigmiinin annos on yleensä 6–12 mg/vrk.



Rivastigmiini

- *haitat*

Valmisteita

Donepezilum, donepetsiili (Aricept®)
Galantaminum, galantamiini (Reminyl®)
Rivastigminum, rivastigmiini (Exelon®)

Muita antikoliiniesteraaseja, joilla on osoitettu kliinistä tehoa, mutta jotka eivät ole Suomessa markkinoilla, tai käytössä Alzheimerin taudin hoitoon, ovat mm. fysostigmiini (hitaasti imeytyvä valmisteena), metrifonaatti ja eptastigmiini.

Muut lääkeaineet, joilla on suotuisia vaikutuksia Alzheimerin taudin hoidossa

Muita lääkeaineita, joilla on raportoitu suotuisia vaikutuksia Alzheimerin taudin hoidossa ovat mm. α -tokoferoli (E-vitamiini), selegiliini ja mahdollisesti estrogeenit.

α -tokoferoli vähentää vapaiden radikaalien muodostumista, oksidatiivista stressiä ja lipien peroksideaatiota. Sen on *in vitro* -kokeissa osoitettu suojaavan soluja β -amyloidin haitallisilta vaikutuksilta. Selegiliini on monoamiinioksidaasin estäjä (MAO-B-tyyppi), jota käytetään Parkinsonin taudin hoidossa (ks. luku 28). Selegiliinillä on myös antioksidanttivaikutuksia. Eräässä tutkimuksessa 2 000 yksikköä α -tokoferolia ja 10 mg selegiliiniä päivässä pidensivät merkittävästi sitä aikaa, jonka Alzheimerin tautipotilaat selviytyivät kotihoidossa. Kumpikaan ei vaikuttanut kuitenkaan selvästi kognitiivisiin toimintoihin.

Epidemiologisten tutkimuksien mukaan estrogeeneista saattaa olla hyötyä Alzheimerin taudin etenemisen hidastumisen kannalta. Lupavaa näyttöä on siitä, että postmenopausaalinen hormonikorvaushoito on tehostanut antikoliiniesteraasien vaikutuksia Alzheimerin tauti -potilailla. Estrogeenien hyödyllisyydestä on kuitenkin myös ristiriitaisia tuloksia, joten asia vaatii vielä runsaasti lisäselvityksiä.

Tulevaisuuden näkymiä Alzheimerin taudin lääkeshoidossa

Kokeiluasteella olevia lääkeaineita ovat mm. muskariinireseptorien agonistit. Etuajvojen kuorikerroksella ja hippokampuksessa olevat postsynaptiset muskariinireseptorit ovat pääasiassa M_1 -reseptoreita. Alzheimerin taudin hoidossa on meneillään tutkimuksia ksanomeliinilla, milameliinilla ja SB 202026, jotka ovat kaikki M_1 -agonisteja. Alustavien tietojen mukaan niillä on vaikutusta Alzheimerin tauti -potilaiden kognitiivisiin toimintoihin ja siedettävyyskin on ollut suhteellisen hyvä.

Propentofylliini on ksantiinijohdos, joka vaikuttaa aivoissa mm. adenosiniin aineenvaihduntaan ja hermojen kasvutekijöihin. Sen on osoitettu saavan aikaan Alzheimerin tauti -potilailla kognitiivisten toimintojen parantumista. Propentofylliiniä siedetään hyvin. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat kohdistuneet ruoansulatuskanavaan, mutta myös huimausta ja päänsärkyä on raportoitu. Propentofylliiniä ei ole vielä hyväksytty kliiniseen käyttöön. Kolinergisistä mekanismeista eroavan vaikutuksensa vuoksi sillä saattaisi olla käyttöä ainakin niillä potilailla, jotka eivät siedä kolinergisiä lääkkeitä.

Muita tutkimuksen kohteena olevia lääkemolekyylejä ovat mm. nikotiinireseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet ja uudet COX-2-selektiiviset anti-inflammatoriset lääkeaineet.

Toistaiseksi ei rekisteröitynä ole yhtään lääkeainetta, jolla olisi Alzheimerin taudin syntyyn ja progressioon kiistatta osoitettavissa oleva vaikutus, vaikka saattaa olla että antikoliiniesteraasit ja estrogeeni voivat vaikuttaa epäsuorasti β -amyloidin prosessointiin. Äskettäin tehdyt löydökset β -amyloidin esiasteen, amyloidiproteiinin (APP), prosessoinnissa tarvittavien proteaasien tunnistamisessa tarjoavat todennäköisesti jo lähitulevaisuudessa spesifisen kohdeproteiinin uusille lääkemolekyyleille, joilla toivotaan olevan merkitystä taudin kehittymisen kannalta.

Juha Rinne ja Markku Koulu