

VARHAISEN ALZHEIMERIN TAUDIN HOIDON TOTEUTUMINEN

Suvi-Maria Jämsä
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos / Neurologia
helmikuu 2024

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

JÄMSÄ, SUVI-MARIA: Varhaisen Alzheimerin taudin hoidon toteutuminen

Opinnäytetutkielma, 31 sivua

Opinnäytetyön ohjaajat: Virve Kärkkäinen, Anne Koivisto ja Tarja Välimäki

helmikuu 2024

Asiasanat: Alzheimerin tauti, hoitomenetelmät, terveydenhoito, lääkehoito

Alzheimerin tauti (AT) on degeneratiivinen aivosairaus ja yleisin etenevä muistisairaus. Taudin patologiaan liittyy beeta-amyloidiplakin kertyminen aivoihin, fosforyloituneen tau-proteiinin kertyminen aivoihin ja synapsien määrän väheneminen. Tautiin ei ole tällä hetkellä parantavaa hoitoa. Hoidossa käytetään asetyyliholiiniesteraasin estäjiä (AKE-estäjä) ja memantiinia. Osa potilaista käyttää myös AT:n hoitoon suunniteltua kliinistä ravintovalmistetta Fortasyn Connectia (FC). Näiden hoitomuotojen tarkoitus on lievittää oireita ja hidastaa taudin etenemistä.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää mikä lääke- ja/tai ravitsemuksellinen hoito potilaille aloitetaan taudin varhaisvaiheessa. Lisäksi haluttiin saada tietoa potilaiden terveydenhuollon palveluiden käytöstä ja siitä vaikuttaako hoitomuoto tai se onko potilaalla puolisoa palveluiden käytön määrään. Aineistona toimi Kuopion yliopistollisen sairaalan muistirekisteristä löydetty potilaat, joilla oli seurantoja aikavälillä 2014-2021. Aineisto käsitti 87 Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta. Tutkimus on luonteeltaan retrospektiivinen rekisteritutkimus.

Tutkimuksessa saatiin selville, että noin puolet potilaista käytti ainakin jossain vaiheessa FC-ravintovalmistetta. Ainakin jotain AKE-estäjää käytti 90 % tutkittavista. Pelkkään AKE-ryhmään kuuluvat käyttivät terveystalviteita hieman enemmän kuin yhdistelmähoitoa käyttävät ja potilailla joilla oli puoliso oli enemmän sairaalajaksoja. Aihe vaatii lisätutkimuksia tutkimusjoukon pienen koon ja puutteellisten terveystalviteiden käytön tietojen takia.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

JÄMSÄ, SUVI-MARIA, Care of early stage Alzheimer's disease

Thesis, 31 pages

Supervisors: Virve Kärkkäinen, Anne Koivisto and Tarja Välimäki

February 2024

Keywords: Alzheimer's disease, treatment methods, health care, pharmacotherapy

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and the most common progressive memory disorder. The pathology of the disease is characterized by the accumulation of amyloid beta plaques and phosphorylated tau protein to the brain and the loss of synapses. The disease currently has no cure. Cholinesterase inhibitors and Memantine are used in the treatment. Some of the patients also use clinical nutritional supplement Fortasyn Connect that has been designed to treat AD. These forms of treatment are meant to alleviate symptoms and slow the progress of the disease.

The goal of this study is to find out what kind of drug and/or nutritional supplement treatment methods are started at the early stage of the disease. Additionally, find out the use of health care services and whether the treatment method or the marriage status of the patient affected the number of services used. Participants in the study were found from the memory register of Kuopio University Hospital and they had follow-ups in the period of 2014-2021. 87 patients with AD were enrolled. The study is a retrospective register study.

The study found out that about half of the patients used FC nutritional supplement at least during some duration of the study. At least one cholinesterase inhibitor was used by 90 % of the patients. Healthcare services were used slightly more by the group that only used cholinesterase inhibitors than the combination therapy group and married patients had more hospitalizations. Further studies are required due to the small sample size and imperfect information on the use of the healthcare services.

Sisälllys

1 Johdanto	6
2 Teoreettinen tausta	7
2.1 Määritelmä ja epidemiologia	7
2.2 Patogeneesi	7
2.3 Taudin eri vaiheet	8
2.4 Diagnoosi	8
2.4.1 Oireet	9
2.4.2 Diagnostiikassa käytetyt testit ja kyselyt	9
2.4.3 Laboratoriolöydökset	10
2.4.4 Kuvantamislöydökset	10
2.5 Lääkitykset	11
2.5.1 Asetyylikoliiniesteraasin estäjät	11
2.5.2 Fortasyn Connect-ravintovalmiste	12
2.5.3 Memantiini	12
2.6 Terveyspalveluiden käyttö	13
3 Tutkimustehtävä	14
3.1 Tavoitteet	14
3.2 Hypoteesit	14
4 Aineisto ja menetelmät	15
4.1 Aineiston kerääminen	15
4.2 Tilastollinen analyysi	16
4.3 Eettiset kysymykset	16
5 Tulokset	17
5.1 Tutkimusaineisto	17
5.2 Potilaiden Alzheimerin taudin lääkitys	18
5.2.1 Potilaiden lääkitys eri seurantakäynneillä	20
5.3 Potilaiden terveyspalveluiden käyttö	22
5.3.1 Potilaiden terveyspalveluiden käyttö riippuen hoitomuodosta	22

5.3.2 Potilaiden terveystalveluiden käyttö riippuen puolisosta.....	26
6 Pohdinta.....	29
6.1 Heikkoudet ja vahvuudet.....	31
6.2 Yhteenveto	31
7 Lähteet	33

1 Johdanto

Alzheimerin tautia sairastaa kaikista muistipotilaista 70% ja sen sosioekonominen taakka yhteiskunnalle on suuri. Taudin kulut kasvavat sen mukaan, missä vaiheessa tauti on ja tarvitseeko sairastunut ympärivuorokautista hoitoa (1). Taudin taakka on suuri, koska siihen ei ole löydetty parantavaa hoitoa, tauti on kestoaltaan pitkä ja taudin edetessä potilas tulee yhä enemmän riippuvaiseksi muista ihmisistä (2). Tällä hetkellä Alzheimerin tautia ei voida parantaa, mutta sen etenemistä hidastavia lääkkeitä on löydetty (3). Taudin etenemisen hidastaminen parantaisi siis sekä potilaan ja hänen omaistensa elämänlaatua, mutta tulisi myös yhteiskunnalle halvemmaksi, sillä lievemmän tautimuodon hoitaminen on halvempaa.

Suomalaisen Käypä Hoito -suosituksen mukaan Alzheimerin taudin ensisijaisia lääkkeitä ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjät (AKE-estäjät) ja memantiini. Käypä hoito mainitsee myös AT:n hoitoon suunnitellun kliinisen ravintovalmisteen eli Fortasyn Connectin (FC) (3). Ravintovalmisteen käytön hyödystä on tehty jonkin verran tutkimuksia. S-Connect-tutkimuksen mukaan FC:n käyttö ei vaikuttanut tuovan lisähyötyä muistilääkettä käyttäville lievää-keskivaikeaa tautia sairastaville potilaille (4). Toisen tutkimuksen mukaan FC:n ja AKE-estäjien yhdistelmäkäyttö johti suurempaan hyötyyn potilaiden kognitiossa kuin nämä hoitomuodot yksinään (5). Souvenir I ja II tutkimuksissa taas ravintovalmistetta käyttävät varhaista AT:ta sairastavat potilaat, joilla ei ollut käytössä muistisairauslääkettä saivat kontrolliryhmää parempia tuloksia (6,7). Ravintovalmisteen hyödystä olisi siis hyvä tehdä lisätutkimuksia, jotta saataisiin varmenpaa tietoa siitä, tuoko sen käyttö lisähyötyä potilaille ja jos tuo, niin kenelle potilaista.

Suomalaisen rekisteritutkimuksen mukaan esimerkiksi naimattomilla henkilöillä riski ympärivuorokautiseen hoitoon siirtymisellä oli suurentunut (8). Lisätieto myös muiden terveyspalveluiden käytöstä olisi kiinnostavaa.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää minkälaista lääke-/ravitsemuksellista hoitoa varhaista Alzheimerin tautia sairastavat potilaat saavat. Lisäksi halutaan selvittää onko eri hoitomuodoilla tai yksinasumisella vaikutus siihen, kuinka paljon Alzheimer potilaat käyttävät terveydenhuollon palveluita.

2 Teorettinen tausta

2.1 Määritelmä ja epidemiologia

Alzheimerin tauti (AT) on yleisin etenevä muistisairaus. Se on degeneratiivinen aivosairaus, jonka oireet johtuvat neuronien vaurioista ja tuhosta (9). Suurin osa AT potilaista sairastaa taudin sporadista muotoa, mutta noin kahdella prosentilla se on perinnöllinen. Perinnöllinen muoto alkaa yleisempää tautimuotoa nuoremmalla iällä ja siihen on yhdistetty kolme eri geenivirhettä (10). Sporadinen sairaus on monitekijäinen, ja sen riskiä suurentaa esimerkiksi kohonnut verenpaine, ylipaino, korkea ikä, perimä, vähäinen fyysinen aktiivisuus ja vähäiset koulutusvuodet (11). Tautia sairastavat ovat yleensä yli 65-vuotiaita (10).

Suomessa on arviolta noin 190 000 muistisairasta ja suurimmalla osalla heistä on AT (3). Väestön ikääntyessä taudin odotetaan lisääntyvän, sillä AT:n esiintyvyys on huomattavasti yleisempää vanhemmassa väestössä (9). Yli 85-vuotiaista jopa 30 prosentilla on Alzheimerin tauti (10).

2.2 Patogeneesi

On vielä epäselvää mikä on AT:n ensisijainen laukaisija ja progressiota eteenpäin vievä tekijä. Tiedetään kuitenkin, että taudin patologisia tekijöitä ovat beeta-amyloidiplakin kertyminen aivoihin, fosforyloituneen tau-proteiinin kertyminen aivoihin ja synapsien määrän väheneminen (12). Beeta-amyloidiplakit ja tau-hermosäievytyhdit aiheuttavat neuronien tuhoa, mutta amyloidiplakin muodostumista inhiboivat lääkkeet eivät ole hidastaneet taudin etenemistä, mikä heikentää hypoteesia sen keskeisyydestä taudin patogeneesissä (13). Muita taudin syntyyn tai kehitykseen mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä ovat aivoverenkiertohäiriöt, mitokondrioiden muutokset, oksidatiivinen stessi, glukoosimetabolian heikentyminen ja neuroinflammaatio (12). Tautiin liittyvien kudosten kehitys kestää kauan ja kliinisen diagnoosin vaiheessa amyloidin kertyminen, tau-patologia ja aivojen kutistuminen ovat jo edenneet pitkälle (14). Aivoalueet, joihin taudin patologiset

muutokset kohdistuvat ovat hippokampus ja entorinaalinen kuorikerros, josta ne leviävät temporaalisen, parietaalisen ja frontaalisen lohkon aivokuorelle taudin edetessä (10).

2.3 Taudin eri vaiheet

Tyypillisesti kliininen oirekuva etenee neljässä eri vaiheessa: varhainen AT, lievä AT, keskivaikkea AT ja vaikea AT(15). Ennen taudin varhaista vaihetta AT:n patologia kehittyy aivoissa jo vuosien, jopa vuosikymmenten ajan (16). Tätä vaihetta, jolloin ei ole vielä kognitiivisia muutoksia, mutta patologia kehittyy kutsutaan pre-kliiniseksi vaiheeksi. Koska AT:n varhaisvaiheessa on jo lieviä kognitiivisia muutoksia tätä kutsutaan usein kirjallisuudessa AT:n lieväksi kognitiiviseksi heikentymiseksi (mild cognitive impairment, MCI) (17). MCI ei ole yksinomaan Alzheimerin tautiin liittyvä tila, vaan voi johtua monista syistä, joista Alzheimerin tauti on yksi. Koska MCI-tasoinen tila ei välttämättä liity etenevään muistisairauteen, diagnoosivaiheessa on tärkeää osata erottaa lievän tiedonkäsittelyn laskun taustasyyt (18). Väärällä etenevän muistisairauden diagnoosilla on negatiivisia vaikutuksia potilaan ja hänen omaistensa elämään (19). Varhaisessa Alzheimerin taudissa Mini-Mental State Examination (MMSE) on tasoa 24-30 ja Clinical Dementia Rating (CDR) on 0,5 (15). Taudin lievässä vaiheessa oireet vaikuttavat osaan päivittäisistä aktiviteeteista ja taudin vaikeassa vaiheessa oireet vaikuttavat suurimpaan osaan aktiviteeteista ja potilaat tarvitsevat yleensä ympärivuorokautista hoitoa (2). Taudin eteneminen pre-kliinisestä vaiheesta kliiniseen ja varhaisesta vaiheesta vaikeaan vaihtelee yksilöllisesti (2).

2.4 Diagnoosi

Tällä hetkellä ei ole olemassa yhtä tiettyä testiä tai löydöstä, jonka avulla potilas saa AT diagnoosin, vaan diagnoosi perustuu oirekuvaan ja tutkimuslöydöksiin kokonaisuutena. Diagnoosissa yhdistyy kliinisten oireiden tunnistaminen, erilaisten muistitestien tulokset, laboratoriolöydökset ja kuvantamislöydökset. Kognitiivisia oireita lukuun ottamatta taudin varhaisessa vaiheessa statuksessa ei ole yleensä poikkeavaa (11).

2.4.1 Oireet

Varhaisia oireita ovat vaikeus muistaa viimeaikaisia keskusteluja, nimiä tai tapahtumia. Varhaisessa vaiheessa esiintyy usein myös apatiaa ja depressiivisiä oireita (2). Muistivaikeudet lisääntyvät taudin edetessä. Oireina voi myös olla ahdistuneisuutta, lisääntynyt ärtyneisyys, levottomuus, univaikeudet ja harhaluulot (11). Taudin vaikeassa vaiheessa tyypillisiä oireita ovat vaikeudet kävelyssä, puhumisessa ja nielemisessä (2). Selvät ekstrapyramidaalioireet kuten hypokinesia kuuluvat myös vasta vaikean Alzheimerin taudinkuvaan (11).

2.4.2 Diagnostiikassa käytetyt testit ja kyselyt

Terveystieteiden tutkimuskeskuksessa muistisairautta epäiltäessä ja seurattaessa voidaan käyttää apuna kognitioita arvioivia testejä (CERAD, MMSE), neuropsykiatrisia oireita kartoittavia kyselyitä (neuropsykiatrinen haastattelu, geriatrinen depressioasteikko) ja toimintakykyä arvioivia testejä (ADCS-ADL-mittari) (20). Terveystieteiden tutkimuskeskuksessa diagnostinen selvittely käynnistyy usein potilaan ja läheisen täyttämällä muistikyselyillä, joissa kartoitetaan muistin ja tiedonkäsittelyn ongelmia (20). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease -tehtäväsarja eli CERAD on vakiintunut Suomessa alkavan dementian tunnistamiseen (21). Testissä on kahdeksan tehtävää, jotka arvioivat potilaan kognitiota (22). Mini-Mental State Examination (MMSE) on CERAD-tehtäväsarjaa lyhempi testi ja sitä käytetään tyypillisesti AT:n etenemistä seurattaessa (22). Sen herkkyys AT:n tunnistamisessa ei ole yhtä hyvä kuin CERAD-tehtäväsarjan (21). Testin maksimipisteet ovat 30 ja alle 25 pistettä on poikkeava.

Clinical Dementia Rating (CDR) on käytössä sairauden asteen arviointiin ja se perustuu potilaan sekä omaisen haastatteluun ja tutkivan lääkärin arvioon (20). Siinä on viisi eri luokkaa, joista 0 on normaali tulos, 0,5 mahdollinen muistihäiriö ja 3 vaikea muistihäiriö. Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living- (ADCS-ADL) mittarissa arvioidaan päivittäisissä toimissa selviytymistä ja se

arvioi sairauden etenemistä ja hoidon tehoa (23). ADCS-ADL-haastattelun maksimipisteet ovat 78. Jos ”en tiedä” vastauksia on yli kolme, testin luotettavuus heikkenee.

Testien tuloksiin voi pelkkien kognitiivisten kykyjen lisäksi vaikuttaa esimerkiksi koulutustaso, toistossa tapahtuva oppimisvaikutus ja kotitöiden jakautuminen perheessä, joten tuloksiin kannattaa suhtautua yksilön mukaan.

2.4.3 Laboratoriolöydökset

AT:n biomarkkereina aivo-selkäydinnesteenäytteessä on tällä hetkellä käytössä beeta-amyloidit, tau-proteiini ja fosforyloitunut tau. Taudissa likvorin beeta-amyloidi määrä laskee ensin, jonka jälkeen tau-proteiinin määrä nousee (24). Verikokeiden tulokset ovat AT:ssa normaaleja ja ne otetaan potilailta muiden sairauksien poissulkemisen vuoksi (11).

2.4.4 Kuvantamislöydökset

Aivojen magneettikuvaus (MRI) on primääri kuvantamismuoto AT:n tutkimisessa (24). MRI:tä pidetään yksittäisistä tutkimuksista hyödyllisimpänä ja magneettikuvassa näkyy kuduskatoa jo varhaisessa AT:ssa (11). MRI on AT:n diagnoositutkimuksista sensitiivisin ja sen yhdistäminen likvorinäytteen löydöksiin antaa täsmällisimmän diagnoosin (25). Jos MRI:tä ei voida ottaa, sen sijasta voidaan käyttää aivojen tietokonetomografiaa (26). Yksilöllisen harkinnan mukaan lisätutkimuksena tehdään PET- tai SPET-kuvantamisia, joissa nähdään verenkierron tai metabolian heikentyminen aivoalueilla, missä heikentyminen on tyypillistä taudille (11). PET-tutkimuksessa voidaan myös mitata aivojen beeta-amyloidi konsentraatioita (24). Kuvantamislöydökset voivat tukea AT-diagnoosia, mutta diagnoosia ei voi tehdä vain niiden perusteella, sillä muutokset voivat johtua jostain muustakin tekijästä (26).

2.5 Lääkitykset

Alzheimerin tautiin ei ole parantavaa hoitoa. Oireita lievittäviä ja taudin etenemistä hidastavia lääkkeitä ovat asetyylikoliiniesteraasin estäjät (AKE-estäjät) ja memantiini. Ei lääkkeellisiä hoitoja kuten liikuntaa ja muistiharjoituksia voidaan käyttää käytösoireiden ja psykologisten oireiden hoidossa, mutta niillä ei ole vaikutusta taudin biologiaan (2).

2.5.1 Asetyylikoliiniesteraasin estäjät

Asetyylikoliini on yksi hermoston välittäjäaineista. Yksi Alzheimerin taudin patologisista mekanismeista on asetyylikoliinia tuottavien neuronien degeneraatio (13). Tämä johtaa asetyylikoliinin määrän vähentymiseen aivoissa. Asetyylikoliiniesteraasit taas puolestaan ovat aineita, jotka estävät asetyylikoliinin toimintaa hajottamalla sitä synapsiraossa. asetyylikoliiniesteraasi (AKE)-estäjien vaikutusmekanismi Alzheimerin taudin hoidossa on estää asetyylikoliiniesteraasien toimintaa ja siten lisätä asetyylikoliinin määrää synapsiraossa (27). Tämä johtaa siihen, että asetyylikoliinia sitoutuu enemmän reseptoreihin ja sitä myös vapautuu enemmän pre-synaptisista päätteistä. Tällainen kolinergisen järjestelmän toiminnan tukeminen lievittää oireita joillakin potilailla.

Tutkimusnäyttö lääkityksen hyödystä AT:n hoidossa on vahva lievän AT:n hoidossa, mutta Suomen Käypä Hoito-suositus suosittelee sen aloittamista jo varhaisvaiheessa. Varhaisen ja lievän taudin ensisijaiseksi lääkkeeksi suositellaan AKE-estäjiä (3). Nykyään käytössä on kolme eri AKE-estäjää: donepetsiili, rivastigmiini ja galantamiini. Näiden hoitovasteessa ei ole löydetty merkittäviä eroja (28). Lääkehoito ei ole parantavaa, vaan oireita lievittävää. Jotta lääkehoidolle saadaan mahdollisimman tehokas hoitovaste, AKE-estäjien käyttö kannattaa aloittaa AT-potilailla mahdollisimman aikaisin (29). Nykyisten suositusten mukaan AKE-estäjiä ei pitäisi käyttää taustaltaan epäselvän lievän kognitiivisen laskun hoidossa (3). On kuitenkin tutkimusnäyttöä, että donepetsiilin aloittaminen jo AT:n MCI-vaiheessa voisi hidastaa AT:n etenemistä (30).

2.5.2 Fortasyn Connect-ravintovalmiste

On myös tutkimuksia, joidenka mukaan varhaista Alzheimerin tautia sairastavat hyötyisivät ravintovalmiste Fortasyn Connectin (FC) käytöstä. Tutkimustulosten perusteella pitkäaikainen käyttö voisi hidastaa kognition laskua, aivojen atrofiaa ja taudin etenemistä (31). Monilla ravintoaineilla kuten omega-3-rasvahapoilla, seleenillä, koliinilla, B-C ja E-vitamiineilla on mahdollisesti yhteys AT:n patogeneesiin (32). FC on ravintovalmiste, joka sisältää näitä ravintoaineita (33). Yksi aikaisista AT:n patologisista muutoksista on synapsien määrän väheneminen. Synapsien määrällä on todettu olevan yhteys potilaiden kognitiiviseen tasoon. Esimerkiksi MMSE-testistä suoriutumisella ja synapsien määrällä on korrelaatio (34). Synapsien muodostukseen tarvitaan yllä mainittuja ravintoaineita. Ihmiset saavat näitä ravinnosta, mutta Alzheimerin taudin potilailla jostain syystä näistä ravintoaineista on puutetta (35). Käytännössä ravintovalmisteen tarkoitus on siis lisätä näiden ravintoaineiden määrää elimistössä, lisätä synapsien muodostumista ja näin hidastaa demensian kehittymistä.

Myös ravintovalmiste Fortasyn Connectin ja AKE-estäjien yhdistelmähoidon tehoon varhaisen AT:n hoidossa on tehty tutkimuksia (5,36). Kuten edellisissä kappaleissa tuli esiin AKE-estäjät ja FC vaikuttavat tautiin eri mekanismeilla: AKE-estäjät kolinergiseen järjestelmään ja FC synapsien muodostukseen (5). Olisi siis mahdollista, että niiden yhdistelmäkäyttö olisi tehokkaampaa kuin pelkästään toisen käyttö. Löydösten perusteella FC:n ja AKE-estäjien yhdistelmäkäyttö johti suurempaan hyötyyn potilaiden kognitiossa kuin nämä hoitomuodot yksinään (5).

2.5.3 Memantiini

Alzheimerin taudissa beeta-amyloidit lisäävät glutamaatin määrää synapsiraossa. Glutamaatin patologinen akkumulaatio johtaa sen muuttumiseen neurotoksiiniksi. Memantiini on glutamaatin NMDA-reseptorin antagonistiksi ja sen käytön on osoitettu parantavan kognitiota (37). Tutkimusten mukaan sen yhdistäminen AKE-estäjiin, erityisesti donepetsiiliin, saattaisi tehostaa hoitoa (38).

Nykyisten suositusten mukaan memantiinia käytetään keskivaikean ja vaikean AT:n hoidossa, mutta sitä voidaan käyttää myös lievemässä tautimuodossa, jos AKE-estäjät eivät sovellu (3).

2.6 Terveyspalveluiden käyttö

Alzheimerin tauti on yksi yhteiskunnalle kalliimmista sairauksista. Suomessa muistisairauksien hoidon suorien kustannusten määrä on arviolta lähes miljardi euroa (11). Tautia sairastavilla on kaksi kertaa enemmän sairaalajaksoja kuin muilla iäkkäillä (9).

Jos taudin etenemistä saataisiin hidastettua varhaisessa vaiheessa potilaiden hoidon tuottamat kulut saattaisivat vähentyä, sillä kulujen määrä nousee riippuen siitä, onko potilaalla varhainen vai lievä tauti (39). Suomalaisen yli 7000 potilaan rekisteritutkimuksen mukaan AKE-estäjien aloittaminen kolmen kuukauden sisällä AT-diagnoosin saamisesta viivästyttää ympärivuorokautiseen hoitoon siirtymistä (8). Lisäksi kyseisen tutkimuksen mukaan naimattomilla ja henkilöillä joiden omaishoitaja saa hoitopalkkiota, riski ympärivuorokautiseen hoitoon siirtymiseen oli suurentunut, jos heillä ei käy kotihoitoa. Vaikka kyseinen tutkimus keskittyikin ympärivuorokautisen hoidon tarpeen tutkimiseen, voisi olla mahdollista lääkkeiden aloittamisajankohdalla ja yksinasumisella on vaikutus muistisairaiden muidenkin terveydenhuollon resurssien käyttöön.

3 Tutkimustehtävä

3.1 Tavoitteet

Tutkimuksen tarkoitus on antaa tietoa varhaisen Alzheimerin taudin hoitokäytänteiden kehittämiseen. Se toimii pilottitutkimuksena laajemmalle Alzheimerin tautia tutkivalle rekisteritutkimukselle.

Opinnäytetyön tavoitteena on selvittää:

- A) Kun diagnoosi on tehty Alzheimerin taudin varhaisvaiheessa, millainen lääke- ja/tai ravitsemuksellinen hoito aloitetaan ja muuttuuko hoito seurannassa.
- B) Kuinka moni tutkittavista asuu samassa taloudessa puolison kanssa.
- C) Onko eri hoitomuodoilla ja puolison kanssa samassa taloudessa asumisella vaikutusta tutkittavien terveydenhuollon resurssien käyttöön.

3.2 Hypoteesit

Hypoteesi oli, että AKE-estäjän käyttö on yleisempää ja yhdistelmähoitoa eli AKE-estäjää ja FC:iä käytetään yhtäaikaa vähemmän. Jos tutkittavalla on yhdistelmähoito, hän todennäköisesti käyttää vähemmän terveydenhuollon resursseja. Ero ei kuitenkaan tule olemaan tässä tutkimuksessa merkittävä, sillä seuranta-aika on lyhyt ja aineiston koko on pieni. Henkilöt, jotka asuvat puolisonsa kanssa samassa taloudessa käyttävät myös luultavasti vähemmän terveydenhuollon palveluita, koska he saavat läheiseltä tukea ja hoitoa omassa kodissaan.

4 Aineisto ja menetelmät

Tutkimus on luonteeltaan rekisteritutkimus. Aineistona toimii Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) muistisairausrekisteristä löydetyt potilaat, joilla on ollut vähintään yksi seurantakäynti minimissään 6 kuukauden aikavälillä. Tutkimuksen potilailla on alkutilanteessa varhainen tai hyvin lievä Alzheimerin tauti ja heidän CDR (Clinical Dementia Rating) on lähtötilanteessa 0,5. Loppudiagnoosi on Alzheimerin tauti. Seurannat ovat aikaväliltä 2014–2021. Tarvittavat tiedot etsitään muistirekisteristä, potilastietojärjestelmä Uranuksesta, Weblabista ja PACSista.

4.1 Aineiston kerääminen

Ensimmäiseksi muistirekisteristä etsitään sopivat potilaat CDR-luokan (0,5), ADCS-ADL-pisteiden (yli 65 pistettä) ja/tai MMSE-pisteiden (yli 23 pistettä tai enemmän) avulla. Mukaan hyväksyttiin myös potilaita, joiden MMSE pisteet olivat alle 23, jos CDR luokittelu oli 0,5 ja ADCS-ADL oli hyvä. Potilaat joiden ADCS-ADL-pisteet olivat alle 65 hyväksyttiin, jos MMSE oli korkea ja CDR oli 0,5. Seuraavaksi rajataan mukaan vain ne potilaat, joilla on vähintään 1 seurantakäynti KYS:issä vähintään 6 kuukauden aikavälillä. Potilastietojärjestelmästä luetaan ainakin diagnoosikäynti ja seurantakäynnit neurologialla ja tutkimuksessa käytetyt tiedot kirjataan lomakkeisiin. Tutkittavat jaetaan ryhmiin heidän käyttämän lääkityksen mukaan. Potilailla on lääkityksenä joko pelkkä AKE-estäjä, AKE-estäjä ja fortasyn-ravintovalmiste, pelkkä fortasyn-ravintovalmiste, jokin muu lääkeyhdistelmä (memantiini) tai ei lääkitystä ollenkaan.

Tutkimusaineistosta kootaan viisi eri SPSS-tiedostoa; diagnoosipäivä ja seurantakäynnit 1, 2, 3 ja 5. SPSS-tiedostoihin kerätään tietoa esimerkiksi erilaisten muistitestien tuloksista, potilaiden neuropsykiatrisista oireista, CDR-luokasta ja ADCS-ADL-haastattelun pistemääristä. Potilaiden terveydenhuollon palveluiden käyttöön liittyen on merkitty esim. erikoisairaanhoidon käyntien määrä ja sairaalajaksot. Uranuksessa näkyy ainoastaan Kuopion yliopistollisen sairaalan käyntikerrat, joten laajempaa tietoa terveystietojärjestelmien käytöstä ei saada. Alzheimerin taudin lääkityksen osalta kirjataan mitä lääkettä käytetään, milloin se on aloitettu ja lopetettu ja kuinka säännöllisesti lääkettä käytetään.

Tutkittavilla katsottiin olevan polyfarmasiaa, jos heillä oli yli viisi muuta lääkettä, jotka eivät liity Alzheimerin taudin hoitoon. Taulukkoon kirjataan myös onko potilaalla arjessa tukena oleva läheinen, läheisen suhde potilaaseen ja asuuko läheinen samassa taloudessa. Puolisoksi katsottiin henkilö, jonka kanssa tutkittava asuu samassa taloudessa.

4.2 Tilastollinen analyysi

Taulukkoon kootut tiedot analysoidaan SPSS-ohjelmaa käyttäen. Käytössä oleva SPSS ohjelma on versio 26. Tietoja analysoidessa nähdään kuinka moni potilaista käyttää mitään lääkettä ja onko heidän terveydenhuollon palveluiden käytöllä eroa. Tässä tutkimuksessa vertaillaan nimenomaan pelkän AKE-estäjän käyttäjien vs. AKE-FC käyttäjien eroja. Muita ryhmiä oli niin vähän, että ne yhdistettiin. Aineiston rajallisen koon vuoksi käytetään lähinnä kuvailevia tilastollisia menetelmiä ja univariaattianalyseja.

4.3 Eettiset kysymykset

Koska tutkimus on luonteeltaan retrospektiivinen rekisteritutkimus, siihen osallistuminen ei ole vaikuttanut potilaiden saamaan hoitoon eikä heille ole tehty mitään ylimääräisiä tutkimuksia. Hoitava lääkäri on tehnyt päätöksen hoidosta ja tutkimuksessa tarkastellaan jälkeenpäin mitä eroja eri hoitomuodoilla on käyttäen Kuopion yliopistollisen sairaalan rekisteritietoja.

Opinnäytetyö on osa laajempaa tutkimusta, jolle on saatu alueellisen eettisen toimikunnan puoltava lausunto 439/2015. Tälle rekisteritutkimusosiolle on KYS tietolupa päätös 30.11.2022 ja tutkimuslupa päätös 8.12.2022. Lopullisesta työssä henkilötiedot pseudonymisoidaan eli esimerkiksi tutkittavan nimi ja sosiaaliturvatunnus poistetaan, jolloin yksittäiset potilaat eivät ole tunnistettavissa tämän tutkimuksen aineistosta.

5 Tulokset

5.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusaineisto koostui 87 Alzheimerin tautia sairastavasta potilaasta. Heistä 51 (58,6 %) oli naisia ja 36 (41,4 %) miehiä. Heidän keski-ikänsä oli 65 vuotta (vaihteluväli 54–82). Potilaiden ikä on keskimäärin nuorempi kuin tyypillisen Alzheimerin tautia sairastavan potilaan, koska diagnoosit tehtiin poliklinikalla, joka on keskittynyt työikäisten (alle 65-vuotiaiden) hoitoon. Potilaiden keskimääräinen seuranta-aika tutkimuksessa oli 19,7 kuukautta (vaihteluväli 6-60). Diagnoosipäivän ja ensimmäisen seurantakäynnin välinen aika oli keskimäärin 8,8 kuukautta (mediaani 9,0 ja vaihteluväli 3-19), ensimmäisen ja toisen seurantakäynnin välinen aika oli keskimäärin 9,0 kuukautta (mediaani 9,0 ja vaihteluväli 4-15) ja toisen ja kolmannen seurantakäynnin välinen aika oli keskimäärin 11,3 kuukautta (mediaani 12 ja vaihteluväli 4-19).

Tutkimukseen otettiin mukaan varhaista tai hyvin lievää Alzheimerin tautia sairastavia potilaita, joten tavoitteena oli löytää potilaat, joilla MMSE-pisteet olivat 23 tai yli ja ADCS-ADL-haastattelun pisteet 63 tai yli. Alle 23 pistettä MMSE-testistä saaneita otettiin mukaan 9. Alle 63 pistettä ADCS-ADL haastattelusta saaneita otettiin mukaan 3. Diagnoosivaiheessa tutkimusaineiston mediaanitulokset MMSE-testistä oli 25/30 (vaihteluväli 18–29). Mediaani laskettiin 84 tutkittavan pisteistä, muille sitä ei ollut tehty tai tulosta ei löytynyt potilastietojärjestelmästä. ADCS-ADL haastattelun mediaanitulokset oli 71/78 (vaihteluväli 58–78), jossa mukana 75 tutkittavan pisteet. (Taulukko 1)

Taulukko 1. Tutkimusjoukon pohjatiedot seurannan alkuvaiheessa.

Muuttuja	Kaikki	AKE-estäjä	Fortasyn-ravintovalmiste + AKE-estäjä	Muut lääkitykset tai ei lääkitystä	P-arvo
n (%)	87 (100)	34 (39,1)	30 (34,5)	23 (26,4)	
Ikä					
Keskiarvo	66,7	69,9	63,5	65,9	0,000*

Vaihteluväli	54-82	56-82	54-75	54-81	
Sukupuoli (%)					
Miehiä	36 (41,4)	15 (44,1)	12 (40,0)	9 (39,1)	
Naisia	51 (58,6)	19 (55,9)	18 (60,0)	14 (60,9)	
Koulutusvuodet					
Mediaani	10	10	12	10	0,979
Vaihteluväli	2-26	2-16	5-26	8-16	
MMSE-pisteet^a					
Mediaani	25	25	26	26	0,046*
Vaihteluväli	18-29	18-29	22-29	20-29	
ADCS-ADL pisteet^b					
Mediaani	71,0	69	73	72,5	0,038*
Vaihteluväli	58-78	58-78	62-77	63-77	
Polyfarmasia (%)	35 (40,2)	19 (55,9)	8 (26,7)	8 (34,8)	0,018*
Puoliso	70 (80,5)	24 (70,6)	25 (73,3)	21 (91,3)	0,630

MMSE = Mini-Mental State Examination, AKE-estäjä = Asetyylikoliini-esteraasientsyymin estäjä

Muu lääkitys = Pelkkä FC-ravintovalmiste 1 kpl (1,1 %), ei lääkitystä ollenkaan 2 kpl (2,3 %), pelkkä memantiini 4 kpl (4,6 %), memantiini + FC-ravintovalmiste 4 kpl (4,6%), memantiini + AKE-estäjä 2 kpl (2,3%) ja memantiini + AKE-estäjä + fortasyn-ravintovalmiste 10 kpl (11,5 %)

Polyfarmasia = Kuinka monella yli 5 muuta lääkettä, jotka eivät liity Alzheimerin taudin hoitoon. Ravintolisiä ja tarvittaessa otettavia lääkkeitä ei lasketa mukaan.

^a Koko joukon MMSE-pisteissä mukana 84 tutkittavan pisteet. AKE-estäjä-ryhmässä mukana 34 tutkittavan tulokset. FC+AKE-ryhmässä mukana 27 tutkittavan tulokset. Muu lääkitys-ryhmässä mukana 23 tutkittavan pisteet.

^b Koko joukon ADCS-ADL mukana 75 tutkittavan pisteet. AKE-estäjä-ryhmästä mukana 26 tutkittavan tulokset. FC+AKE-ryhmässä mukana 29 tutkittavan tulokset. Muu lääkitys-ryhmästä mukana 20 tutkittavan pisteet.

*p-arvo laskettu AKE-estäjä-lääkeryhmän ja FC-ravintovalmiste+AKE-estäjä-lääkeryhmän välille. Arvo saatu SPSS:n Oneway ANOVA-menetelmällä

5.2 Potilaiden Alzheimerin taudin lääkitys

Taulukossa 1 tutkimusaineiston potilaat on jaettu ryhmiin heidän koko tutkimusajan mukaisen lääkeryhmän perusteella. Vain AKE-estäjiä käytti 34 (39,1 %) potilasta, AKE-estäjiä ja FC-ravintovalmistetta käytti 30 (34,5 %), jokin muu lääkitys oli 21 (24,1 %) ja ei lääkitystä ollenkaan ryhmässä oli 2 (2,3 %) potilaista. Muut hoitomuodot yhdistettiin yhdeksi ryhmäksi, koska potilaiden määrät niissä olivat niin pienet, että tulokset eivät olisi merkittäviä.

Seurannan aikana 87,4 % potilaista on käyttänyt ainakin jossain vaiheessa jotakin AKE-estäjää. AKE-estäjistä yleisimmin käytetty lääke on donepetsiili. Donepetsiiliä on käyttänyt 55 potilasta, rivastigmiini 31 potilasta ja galantamiini on käyttänyt vain 12 (Taulukko 2).

AKE-estäjien käyttäjistä seurannan aikana 75 % on käyttänyt vain yhtä AKE-estäjää (Taulukko 2). Jos käytössä on ollut vain yksi AKE-estäjä, yleisimmin sen on ollut donepetsiili. AKE-estäjistä pelkästään donepetsiiliä käytti 39 potilasta (eli 70,9 % kaikista donepetsiilin käyttäjistä). Rivastigmiinia ainoana AKE-estäjänä käytti 13 potilasta (41,9 % kaikista rivastigmiinin käyttäjistä) ja galantamiinia 5 (41,7 % kaikista galantamiinin käyttäjistä). Näillä potilailla on saattanut AKE-estäjän lisäksi olla memantiini tai FC-ravintovalmiste.

Taulukko 2. Eri lääkehoitojen käyttö diagnoosipäivästä seurannan loppuun.

Muuttuja	n	%*
Käytössä AKE-estäjä	76	87,4
Vain yksi AKE-estäjä	57	75
Kaksi eri AKE-estäjää	16	21,1
Kolme eri AKE-estäjää	3	3,9
Donepetsiili	55	72,4
Rivastigmiini	31	40,9
Galantamiini	12	15,8
Muut kuin AKE-estäjät		
Memantiini	20	23,0
Fortasyn Connect-ravintovalmiste	45	51,7

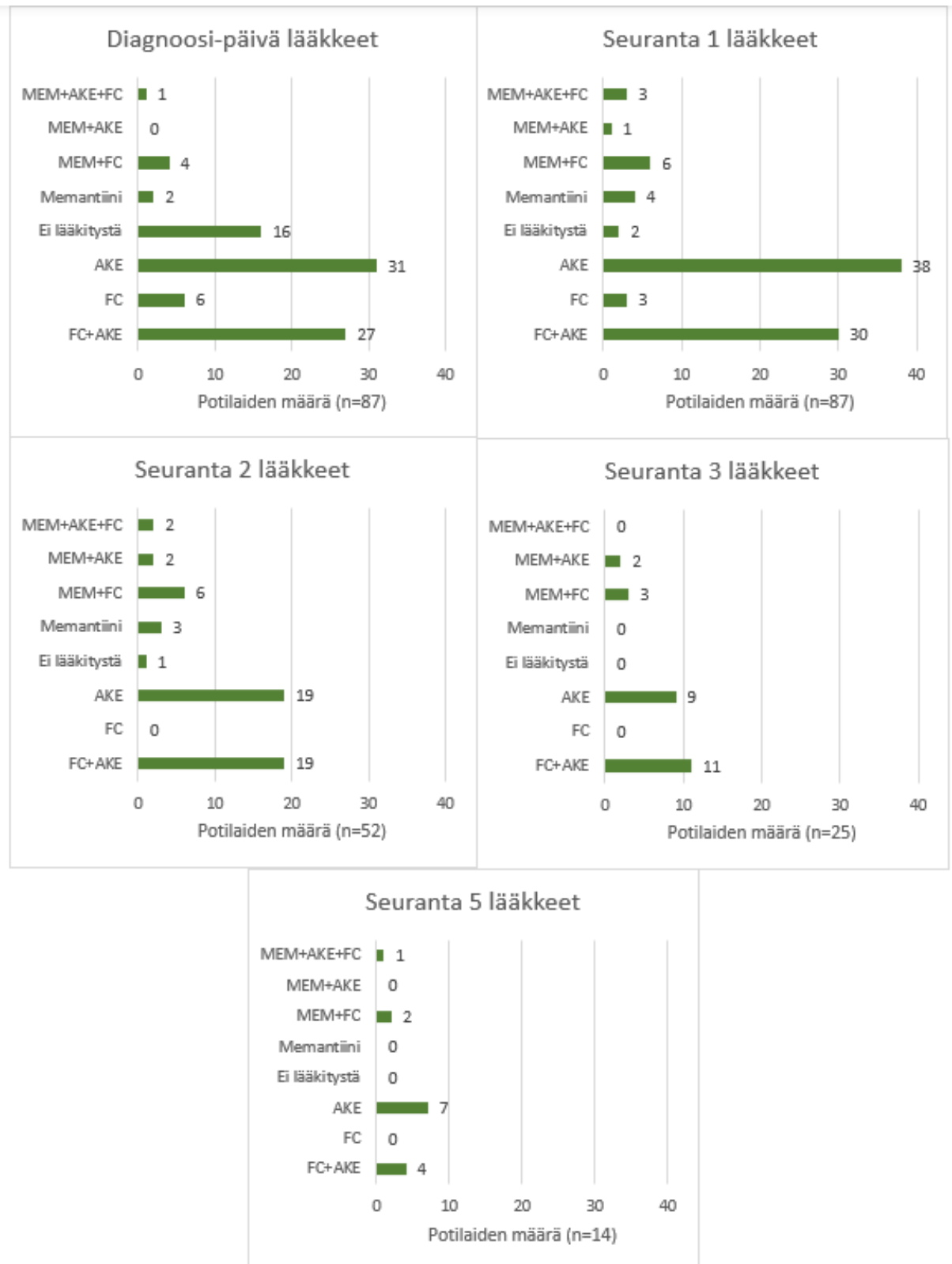
AKE-estäjä= Asetyylikoliini-esteraasientsyymin estäjä, n=kuinka moni on käyttänyt

*AKE-estäjien käyttö-prosentti laskettu koko tutkimusjoukosta (n=87), loput AKE-estäjiin liittyvät prosentit laskettu AKE-estäjiä käyttäneistä potilaista (n=76)

5.2.1 Potilaiden lääkitys eri seurantakäynneillä

Kuviossa 1 esitetään potilaiden käyttämät lääkkeet tutkimuksen eri ajankohtina. Lääkettä ei ole välttämättä aloitettu juuri diagnoosipäivänä/seurantapäivänä, mutta se on kuitenkin aloitettu ennen seuraavaa seurantakäyntiä. Kaikista yleisimmät hoitomuodot kaikissa seurantakäyneissä olivat pelkkä AKE-estäjä tai AKE-estäjä ja FC-ravintovalmiste. Koko tutkimuksen aikana pienemmillään 66,7 % potilaista kuului näihin kahteen ryhmään (DG-päivä) ja enimmillään 80,0 % (seuranta 3).

Kuvio 1. Potilaiden lääkitykset eri seurantakäynneillä.



MEM=memantäini, AKE= Asetyylikoliini-esteraasientsyymin estäjä, FC= Fortasyn Connect-ravintovalmiste

Diagnoosipäivän ja ensimmäisen seurantakäynnin välissä 18,4 % potilaista ei ollut mitään lääkitystä. Ensimmäisessä seurantakäynnissä tämä luku kuitenkin putoaa 2,3 %. Noin puolella henkilöistä, joilla lääkettä ei aloitettu ennen ensimmäistä seurantakäyntiä oli todettu Alzheimerin tauti ja puolella oli MCI (Taulukko 3).

Taulukko 3. Muistisairaus, joka todettiin diagnoosipäivänä henkilöillä, joilla ei aloitettu lääkettä ennen ensimmäistä seurantakäyntiä.

Mikä muistisairaus todettu?	n*	%
Alzheimerin tauti, CDR 0,5	7	43,8
Alzheimerin tauti + aivoverenkiertoperäinen muistisairaus (MCI CDR 0,5), ensisijaisesti AT	1	6,3
MCI, mahdollinen Alzheimerin tauti (CDR 0,5)	8	50,0

CDR= Clinical Dementia Rating, MCI= Mild Cognitive Impairment, AT= Alzheimerin tauti

*n=16 eli 18,4% kaikista tutkittavista

5.3 Potilaiden terveystalveluiden käyttö

Terveystalveluiden käyttöä vertailtaessa mukana on vain Kuopion yliopistollisessa sairaalassa tapahtuneet käynnit, koska potilastietojärjestelmään ei ole merkitty esimerkiksi yksityislääkäri- tai terveystalveskuskäyntejä. Eri ryhmien välillä vertaillaan erikoisairaanhoidon lääkärikäyntejä, sairaalajaksojen määrää, avoterveydenhuollon käyntejä ja muun avun (esimerkiksi kotihoidon) tarvetta.

5.3.1 Potilaiden terveystalveluiden käyttö riippuen hoitomuodosta

Taulukoissa 4-6 potilaat ovat jaettu ryhmiin sen perusteella, mikä hoitomuoto heillä on ollut käytössä kussakin seurantavaiheessa. Tutkittaessa terveystalveluiden käyttöä vuotta ennen diagnoosia

potilaat ovat jaettu diagnoosikerran jälkeiseen tutkimusryhmään, jotta eroja pystyttäisiin vertailemaan. Koska pelkkä AKE-estäjä ja AKE-estäjä + FC-ravintovalmiste ryhmät ovat suurimpia, niitä vertaillaan kaikissa seurannoissa. Muut hoitomuodot ovat yhdistetty yhdeksi isoksi ryhmäksi, koska potilaiden pienen määrän takia niitä ei ole järkevää vertailla yksinään.

Taulukko 4. Terveyspalveluiden käyttö vuotta ennen ja diagnoosipäivän ja ensimmäisen seurantakäynnin välillä riippuen siitä, mikä hoitomuoto potilaalla on käytössä

Muuttuja n (%)*	Pelkkä AKE 31 (35,6)	AKE + FC 27 (31,0)	Muut 29 (33,3)
Vuosi ennen diagnoosia			
Erikoissairaanhoidon lääkärikäynnit (n)**	(28)	(24)	(29)
Kuinka moni käynyt (%)	16 (57,1)	13 (54,1)	12 (41,4)
Käyntikertojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	3,0 (1–10)	1,0 (1–3)	1,5 (1–11)
Sairaalajaksot (n)	(29)	(25)	(29)
Kuinka moni käynyt (%)	6 (20,7)	4 (16)	1 (3,4)
Sairaalajaksojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	1 (1–4)	1,5 (1–2)	1 (1)
Avoterveydenhuolto (n)	(21)	(18)	(24)
Kuinka moni käynyt? (%)	11 (52,4)	16 (88,9)	14 (58,3)
Kuinka monella muuta apua	1	0	0
Seuranta 1			
Seuranta-aika kuukausina mediaani (vaihteluväli)	7 (4–13)	9 (5–19)	8 (3–16)
Erikoissairaanhoidon lääkärikäynnit (n)	(30)	(27)	(28)
Kuinka moni käynyt (%)	15 (50)	11 (40,7)	7 (25,0)

Käyntikertojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	2 (1–5)	2 (1–5)	2 (1–11)
Sairaalajaksot (n)	(31)	(27)	(29)
Kuinka moni käynyt (%)	3 (9,7)	1 (3,7)	1 (3,4)
Sairaalajaksojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Avoterveydenhuolto^a (n)	(22)	(19)	(24)
Kuinka moni käynyt (%)	9 (40,9)	9 (47,3)	11 (45,8)
Kuinka monella muuta apua^b	1	0	0

AKE=Asetylikoliini-esteraasientsyymin estäjä, FC=Fortasyn Connect-ravintovalmiste

Muut= Pelkkä FC 6 kpl (6,9 %), memantiini 2 kpl (2,3%), memantiini + FC 4 kpl (4,6 %) ja memantiini + AKE-estäjä + FC 1 kpl (1,1 %), Ei lääkitystä ollenkaan 16 kpl (18,4%)

* Tässä vaiheessa potilailla ei vielä lääkitystä, jaettu diagnoosikerran jälkeisiin ryhmiin vertailun vuoksi

**Taulukossa näkyy vain Kuopion yliopistollisen sairaalan käyntikerrat, koska muita terveydenhuollon käyntejä ei näy potilastietojärjestelmässä. N kategorian perässä kertoo kuinka monelta tutkittavalta tieto on löytynyt (joko onko palvelua käytetty tai ei ole), sillä kaikilta tutkittavilta sitä ei ole saatu.

^a Tarkoittaa arvoterveyden ja sosiaalipuolen käyntejä (fysioterapia, puheterapia, psykologi, muu terapeutti, sosiaalipuolen kotihoidon käynnit, palveluohjaajan konsultaatio)

^b Muu ulkopuolinen palvelu kuten kotihoito

Taulukko 5. Terveyspalveluiden käyttö ensimmäisen ja toisen seurannan välisenä aikana riippuen siitä, mikä hoitomuoto potilaalla on käytössä

Muuttuja n (%)	Pelkkä AKE 21 (39,6)	AKE + FC 18 (34,0)	Muut 14 (26,4)
Seuranta-aika edellisestä käynnistä kuukausina mediaani (vaihteluväli)	7 (4–15)	11 (6–13)	7,5 (6–13)
Erikoissairaanhoidon lääkärikäynnit (n)*	(21)	(17)	(14)
Kuinka moni käynyt (%)	7 (33,3)	5 (29,4)	6 (42,9)

Käyntikertojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	1 (1-5)	1 (1-3)	1,5 (1-18)
Sairaalajaksot (n)	(19)	(18)	(14)
Kuinka moni käynyt (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (7,1)
Sairaalajaksojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	-	1 (1)	3 (3)
Avoterveydenhuolto** (n)	(18)	(15)	(8)
Kuinka moni käynyt (%)	7 (38,9)	3 (20,0)	2 (25,0)
Kuinka monella muuta apua***	2	0	0

AKE=Asetylikoliini-esteraasientsyymin estäjä, FC=Fortasyn Connect-ravintovalmiste

Muut= Pelkkä FC 2 kpl (3,8%), ei lääkitystä 1 kpl (1,9 %), memantiini 3 kpl (5,7 %), memantiini + FC 4 kpl (7,5 %), memantiini + AKE-estäjä 1 kpl (1,9 %) ja memantiini + AKE-estäjä + FC 3 kpl (5,7 %)

*Taulukossa näkyy vain Kuopion yliopistollisen sairaalan käyntikerrat, koska muita terveydenhuollon käyntejä ei näy potilastietojärjestelmässä. N kategorian perässä kertoo kuinka monelta tutkittavalta tieto on löytynyt (joko onko palvelua käytetty tai ei ole), sillä kaikilta tutkittavilta sitä ei ole saatu.

** Tarkoittaa arvoterveyden ja sosiaalipuolen käyntejä (fysioterapia, puheterapia, psykologi, muu terapeutti, sosiaalipuolen kotihoidon käynnit, palveluohjaajan konsultaatio)

***Muu ulkopuolinen palvelu kuten kotihoito

Taulukko 6. Terveyspalveluiden käyttö toisen ja kolmannen seurannan välisenä aikana riippuen siitä, mikä hoitomuoto potilaalla on käytössä

Muuttuja n (%)	Pelkkä AKE 9 (34,6)	AKE + FC 12 (46,2)	Muut 5 (19,2)
Seuranta-aika edellisestä käynnistä kuukausina mediaani (vaihteluväli)	11 (7-17)	12,5 (4-19)	11 (6-14)
Erikoissairaanhoidon lääkärikäynnit (n)*	(9)	(12)	(5)
Kuinka moni käynyt (%)	4 (44,4)	4 (33,3)	2 (40)

Käyntikertojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	3,5 (2-6)	1 (1-4) ^a	2,5 (1-4)
Sairaalajaksot (n)	(9)	(12)	(5)
Kuinka moni käynyt (%)	1 (11,1)	2 (16,7)	0
Sairaalajaksojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	1 (1)	2 (1-3)	-
Avoterveydenhuolto** (n)	(8)	(9)	(4)
Kuinka moni käynyt (%)	3 (37,5)	3 (33,3)	1 (25)
Kuinka monella muuta apua***	2	1	0

AKE=Asetylikoliini-esteraasientsyymiin estäjä, FC=Fortasyn Connect-ravintovalmiste

Muut= Memantiini + FC-ravintovalmiste 2 kpl (7,7 %), Memantiini + AKE-estäjä 2 kpl (7,7 %) ja Memantiini + AKE+ FC-ravintovalmiste 1 kpl (3,8 %)

*Taulukossa näkyy vain Kuopion yliopistollisen sairaalan käyntikerrat, koska muita terveydenhuollon käyntejä ei näy potilastietojärjestelmässä. N kategorian perässä kertoo kuinka monelta tutkittavalta tieto on löytynyt (joko onko palvelua käytetty tai ei ole), sillä kaikilta tutkittavilta sitä ei ole saatu.

** Tarkoittaa arvoterveyden ja sosiaalipuolen käyntejä (fysioterapia, puheterapia, psykologi, muu terapeutti, sosiaalipuolen kotihoidon käynnit, palveluohjaajan konsultaatio)

***Muu ulkopuolinen palvelu kuten kotihoito

^aYhden potilaan erikoissairaanhoidon lääkärikäyntien lukumäärän tieto puuttuu

5.3.2 Potilaiden terveystalveluiden käyttö riippuen puolisoista

Diagnoosivaiheessa tutkittavista 80,5 % oli puoliso ja 19,5 % ei ollut puolisoa. Tutkimukseen on otettu mukaan tarkasteluun vain terveystalveluiden käyttö vuotta ennen diagnoosia ja diagnoosikäynnin ja ensimmäisen seurantakäynnin välissä tapahtunut terveystalveluiden käyttö. Tämä johtuu siitä, että seurantakäynnistä kaksi eteenpäin Ei puolisoa-tutkimusryhmä oli niin pieni, että tuloksia ei olisi järkevää vertailla. (Taulukko 7)

Taulukko 7. Terveyspalveluiden käyttö riippuen siitä onko potilaalla puolisoa vai ei

Muuttuja n (%)	Puoliso 70 (80,5)	Ei puolisoa 17 (19,5)
Vuosi ennen diagnoosia		
Erikoissairaanhoidon lääkärikäynnit (n)*	(67)	(14)
Kuinka moni käynyt? (%)	33 (49,2)	8 (57,1)
Käyntikertojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	2 (1–11)	2,5 (1–10)
Sairaalajaksot (n)	(68)	(15)
Kuinka moni käynyt? (%)	10 (14,7)	1 (6,7)
Sairaalajaksojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	1 (1–2)	4 (4)
Avoterveydenhuolto (n)^a	(51)	(12)
Kuinka moni käynyt? (%)	34 (66,7)	7 (58,3)
Kuinka monella muuta apua^b	0	1
Seuranta 1		
Seuranta-aika kuukausina mediaani (vaihteluväli)	9,0 (3–16)	8,0 (4–19)
Erikoissairaanhoidon lääkärikäynnit (n)	(68)	(17)
Kuinka moni käynyt? (%)	27 (39,7)	6 (35,3)
Käyntikertojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	2,0 (1–11)	2,5 (1–5)
Sairaalajaksot (n)	(70)	(17)
Kuinka moni käynyt? (%)	5 (7,1)	0 (0,0)

Sairaalajaksojen lukumäärän mediaani (vaihteluväli)	1 (1)	-
Avoterveydenhuolto (n)	(53)	(12)
Kuinka moni käynyt? (%)	24 (45,3)	5 (41,7)
Kuinka monella muuta apua	0	1

*Taulukossa näkyy vain Kuopion yliopistollisen sairaalan käyntikerrat, koska muita terveydenhuollon käyntejä ei näy potilastietojärjestelmässä. N kategorian perässä kertoo kuinka monelta tutkittavalta tieto on löytynyt (joko onko palvelua käytetty tai ei ole), sillä kaikilta tutkittavilta sitä ei ole saatu.

^a Tarkoittaa arvoterveyden ja sosiaalipuolen käyntejä (fysioterapia, puheterapia, psykologi, muu terapeutti, sosiaalipuolen kotihoidon käynnit, palveluohjaajan konsultaatio)

^b Muu ulkopuolinen palvelu kuten kotihoito

6 Pohdinta

Tutkimuksen aineistoksi oli tarkoitus rajata Alzheimeria sairastavat potilaat, joilla alkuvaiheessa CDR-luokka oli 0,5, ADCS-ADL-haastattelussa pisteitä oli vähintään 65 ja/tai MMSE-pisteet olivat yli 23. Lopulliseen vertailuun otettiin kuitenkin mukaan jonkin verran potilaita, jotka saivat testeissä valittuja kriteereitä huonommat pisteet. Alle 23 pistettä MMSE-testistä saaneita otettiin mukaan 9. Heidän CDR-luokkansa oli 0,5 ja/tai ADCS-ADL haastattelun perusteella toimintakyky oli vielä niin hyvä, että tauti ei voi olla liian pitkälle edennyt. MMSE-testin pisteitä voi laskea esimerkiksi huonot matemaattiset taidot, jolloin testi arvioi kognition todellisuutta huonommaksi. Alle 63 pistettä ADCS-ADL haastattelusta saaneita otettiin mukaan 3, koska heidän kognitionsa oli hyvä ja CDR oli 0,5. Haastattelussa pisteitä laskee en tiedä-vastaukset ja se, että ei ole koskaan tehnyt tiettyjä kotiaskareita (esim. ruoanlaitto), mikä saattaa selittää joidenkin potilaiden alhaiset pisteet. Keskimäärin tutkittavat kuitenkin vastasivat hyvin alkuperäisiä kriteereitä.

Ryhmät ovat pohjatietojen perusteella melko samanlaiset. Pelkkiä AKE-estäjiä käyttävä ryhmä on muita ryhmiä keskiarvoltaan hieman vanhempi ja heidän ADCS-ADL-haastattelunsa tulokset ja MMSE-testien pisteet ovat muita vähän huonommat. Koko tutkimusjoukon ikä on nuorempi kuin tyypillisen Alzheimer potilaan. Esimerkiksi Soininen et al. tutkimuksessa (31) ryhmien keskimääräiset iät olivat 70,7 ja 71,3, kun taas tämän tutkimuksen potilaiden keskimääräinen ikä oli 66,7. Pelkkää AKE-estäjää käyttävässä ryhmässä on myös selkeästi eniten polyfarmasiaa, koska 19 (55,9 %) potilaalla on enemmän kuin 5 muuta lääkettä säännöllisessä käytössä. Kaikista tutkimuksen potilaista, joilla on polyfarmasiaa 54,3 % kuuluu siis pelkkiä AKE-estäjiä käyttävään ryhmään. Tämä tarkoittaa todennäköisesti sitä, että AKE-estäjä ryhmä on muita ryhmiä sairaampi. Yhdistelmähoitoryhmään kuuluvat ovat myös keskimäärin pelkkää AKE-estäjää käyttäviä korkeammin koulutettuja. Koulutusvuosien mediaani pelkkää AKE-estäjää käyttävillä on 10 ja AKE-estäjää sekä FC-ravintovalmistetta käyttävillä 12. Tämä saattaa heijastua tutkittavien taloudelliseen tilanteeseen eli korkeammin koulutetuilla mahdollisuus ostaa FC-ravintovalmistetta.

Alkuperäinen hypoteesi oli, että pelkän AKE-estäjän käyttäminen olisi huomattavasti yleisempää kuin AKE-estäjä + FC-ravintovalmiste yhdistelmähoito. Kuvioista 1 kuitenkin nähdään, että nämä kaksi hoitomuotoa olivat lähes yhtä yleiset kaikkina seurantakäynteinä. Taulukon 2 mukaan noin puolet (51,7 %) käytti FC-ravintovalmistetta ainakin jossain vaiheessa tutkimusta. Jotakin AKE-estäjää käytti 87,4 % tutkittavista ja 25 % käytti useampaa kuin yhtä AKE-estäjää tutkimusjakson aikana. Yleisin käytetty AKE-estäjä oli donepetsiili (72,4 % AKE-estäjien käyttäjistä). Rivastigmiinia käytti 40,9 % AKE-estäjien käyttäjistä ja galantamiinia 15,8 %. Hernandez et al. tutkimuksessa donepetsiili oli myös yleisin dementiaa sairastavien käyttämä AKE-estäjä (90,3 %), mutta rivastigmiinia käytti 6,8 % ja galantamiinia 10,1 % (40). Memantiinia käytti 23,0 % tutkittavista tutkimuksen aikana.

Vertaillen erikoissairaanhoidon lääkärikäyntejä pelkkää AKE-estäjää käyttävän ryhmän ja AKE+FC-ryhmän kanssa huomataan, että kaikissa seurantakäynneissä AKE-ryhmässä on suurempi prosenttiosuus siinä kuinka moni tutkittavista on käynyt lääkärikäynnillä erikoissairaanhoidossa. Tämä voi johtua siitä, että AKE-ryhmä oli AKE+FC-ryhmää keskimäärin vanhempi ja AKE-ryhmässä on muita ryhmiä enemmän polyfarmasiaa, mikä tarkoittaa että ryhmän tutkittavat ovat todennäköisesti muita ryhmiä sairaampia ja heillä on enemmän erikoissairaanhoidon palveluita vaativia sairauksia. AKE+FC-ryhmässä oli myös heti diagnoosikerrasta alkaen AKE-ryhmää pidemmät seuranta-ajat, joka voi myös viitata siihen, että AKE-ryhmä oli sairaampi. Yleensä potilailla joilla on stabiili tauti seurannat pidetään noin vuoden välein, muussa tapauksessa kuuden kuukauden välein. Sairaalajaksoja oli vuotta ennen ja diagnoosikerran sekä ensimmäisen seurantakäynnin välissä AKE-ryhmällä vähän enemmän, taulukossa 5 ja 6 taas AKE+FC-ryhmällä oli enemmän sairaalajaksoja. Erityisesti taulukossa 6 tutkittavien määrät alkavat käymään kuitenkin niin pieniksi, että vertailu ei ole järkevää. Tulevaisuudessa tarvittaisiin tarkemmat tiedot potilaiden terveystalouden käytöstä ja suuremmat tutkimusjoukot, jotta voisi sanoa onko FC-ravintovalmisteen käytöllä merkitystä terveystalouden käyttöön.

Vertaillen terveydenhuollon palveluiden käyttöä riippuen siitä onko tutkittavalla puolisoa vai ei sekä vuotta ennen diagnoosia, että diagnoosipäivän ja ensimmäisen seurantakäynnin välissä tutkittavilla, joilla on puoliso oli enemmän sairaalajaksoja. Rudolph et al. tutkimuksessa, jossa oli suurempi

tutkimusjoukko ei löydetty yhteyttä siviilisäädyn ja sairaalajaksojen määrän kanssa (41). Löydös saattaa siis olla satunnainen, johtuen siitä, että tässä tutkimuksessa oli mukana vain 17 tutkittavaa, joilla ei ollut puolisoa. Voi kuitenkin olla mahdollista, että puoliset lähettävät kumppaninsa herkemmin sairaalaan, jos he huomaavat terveydentilassa jotain muutoksia, kun taas puolisottomat eivät aina lähde itsenäisesti sairaalaan. Tämä tarkoittaisi, että henkilöt, joilla ei ole puolisoa ovat alihoidettuja. Erikoissairaanhoidon lääkärikäyntejä oli vuotta ennen diagnoosia puolisottomilla enemmän ja diagnoosipäivän ja ensimmäisen seurantakäynnin välillä puolisottomilla vähemmän.

6.1 Heikkoudet ja vahvuudet

Tutkimuksen heikkous on tutkittavien vähäinen määrä ja lyhyet seurantajat. Monta muuten tutkimukseen sopivaa potilasta jouduttiin jättämään pois, koska heillä ei ollut KYS:issä seurantakäyntejä. Erityisesti myöhemmillä seurantakäynneillä potilaiden määrät kävivät pieneksi, mikä tekee ryhmien välisestä vertailusta epäluotettavampaa. Lisäksi alusta lähtien puolisottomien potilaiden määrä oli aika pieni. Lisäksi tutkimusta lähdettiin tekemään oletuksella, että perusterveydenhuollon käynnit olisivat näkyvissä, mutta koska tässä vaiheessa tutkimuksella ei vielä ole kanta-arkisto lupia, ovat tiedot terveydenhuollon käynneistä puutteellisia. Osalla potilaista lääkitys vaihtui seurannan aikana, mikä tarkoittaa sitä, että lääkeryhmät eivät pysyneet täysin samoina koko tutkimuksen aikana. Tämä tekee vertailusta hieman vaikeampaa.

Yksi tutkimuksen vahvuus on, että valittu tutkimusjoukko vastasi melko hyvin alkuperäisiä valintakriteereitä. Tämän tutkimuksen on takoituksena toimia pilottitutkimuksen laajemmalle tutkimuksella ja testata minkälaista tietoa on saatavilla. Vaikka tiedot terveydenhuollon käynneistä olivat puutteellisia, niistä löytyi pieniä eroja ja tulevaisuutta mieltien olisi kiinnostavaa nähdä pysyvätkö nämä erot kun tietoa saadaan laajemmin.

6.2 Yhteenveto

Tutkimuksessa saatiin selville, että FC-ravintovalmisteen käyttö on odotettua yleisempää, sillä jopa noin puolet (51,7 %) käytti sitä ainakin jossain vaiheessa tutkimusta. Tutkittavista melkein 90 % käytti jotakin AKE-estäjää ainakin jossain vaiheessa tutkimusta ja AKE-estäjistä donepetsiili oli selkeästi yleisin (72,4% AKE-estäjien käyttäjistä). Terveyspalveluiden käytöstä AKE-ryhmän ja AKE+FC-ryhmän välillä tulosten mukaan pelkkään AKE-ryhmään kuuluvat käyttävät palveluita hieman enemmän. Puutteellisista terveyspalveluiden käytön tiedoista, tutkimusjoukon pienestä koosta ja eroista sairastavuudessa ryhmien välillä johtuen ei kuitenkaan voida sanoa varmaksi johtuvatko erot eri hoitomuodoista. Lisäksi tutkimustulosten perusteella tutkittavilla, joilla on puoliso on myös enemmän sairaalajaksoja. Puutteellisten terveyspalveluiden tietojen ja tutkimusjoukon koon mukaan ei tässäkin vertailussa voida varmaksi sanoa tulosten merkittävyyttä. Aihe vaatii lisätutkimuksia ja tämän opinnäytetyön tarkoitus olikin toimia pilottitutkimuksena laajemmalle tutkimukselle.

7 Lähteet

1. Takizawa C, Thompson PL, van Walsem A, Faure C, Maier WC. Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;43(4):1271–84.
2. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. huhtikuuta 2023;19(4):1598–695.
3. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus. Hels Suom Lääkäriseura Duodecim [Internet]. [viitattu 12. kesäkuuta 2023];2020. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50044>
4. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, Swinkels SH, Sadowsky CH, Bongers A, ym. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(6):59.
5. García-Alberca JM, Gris E, de la Guía P, Mendoza S, de la Rica ML. Efficacy of Souvenaid® Combined with Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2023;91(4):1459–69.
6. Scheltens P, Kamphuis PJGH, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Wurtman RJ, Wilkinson D, ym. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. tammikuuta 2010;6(1):1-10.e1.
7. Scheltens P, Twisk JWR, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CAF, Bongers A, ym. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis JAD*. 2012;31(1):225–36.
8. Halminen O, Vesikansa A, Mehtälä J, Hörhammer I, Mikkola T, Virta LJ, ym. Early Start of Anti-Dementia Medication Delays Transition to 24-Hour Care in Alzheimer's Disease Patients: A Finnish Nationwide Cohort Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;81(3):1103–15.
9. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. maaliskuuta 2019;15(3):321–87.
10. Andreoli T, Benjamin I, Griggs R, Wing E. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. 8. p. Vsk. 2010. Elsevier Inc.;
11. Soinila S, Kaste M, toimittajat. *Neurologia*. Kustannus Oy Duodecim; 2015.
12. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 21. joulukuuta 2022;24(1):107.
13. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106–25.

14. Tienari P, Myllykangas L, Polvikoski T, Tanila H. Amyloidipatologia. Teoksessa: Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H, toimittajat. Muistisairaudet. Kustannus Oy Duodecim; 2015.
15. Erkinjuntti, T, Rinne J, Suhonen J, Soininen H, Remes A. Varhainen Alzheimerin tauti. Teoksessa: Soinila S, Kaste M, toimittajat. Neurologia. Kustannus Oy Duodecim; 2015.
16. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, ym. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* huhtikuuta 2013;12(4):357–67.
17. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* syyskuuta 2004;256(3):183–94.
18. Koivisto AM, Paajanen T. Tiedonkäsittelyn ongelmat työikäisellä. *Suom Lääkärilehti.* 2022.
19. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, ym. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 16. tammikuuta 2018;90(3):126–35.
20. Suomen muistiasiantuntijat ry - SUMU. Testit. [viitattu 2. elokuuta 2023]; Saatavissa: <https://sumut.fi/valineita-tyohosi/testit/>
21. Hallikainen I, Alenius M, Hokkanen L, Karrasch M, Krüger J, Ngandu T, ym. CERAD-tehtäväsarjaan koulutustason huomioivat katkaisurajat ja kokonaispistemäärä käyttöön. *Suom Lääkärilehti.* 2023(78):716–20.
22. Rosenvall A, Hänninen T. Muistipotilaan arviointi ja arvioinnin työkalut. Käypä hoito - suositus. *Hels Suom Lääkäriseura Duodecim [Internet].* [viitattu 2. elokuuta 2023];2016. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/nix02416>
23. Rosenvall A. Muistipotilaan yleisvaikutelman arviointi. *Hels Suom Lääkäriseura Duodecim [Internet].* [viitattu 2. elokuuta 2023];2016. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/nix02418>
24. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis JAD.* 2017;57(3):645–65.
25. Walhovd KB, Fjell AM, Brewer J, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, ym. Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* helmikuuta 2010;31(2):347–54.
26. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* maaliskuuta 2019;103(2):263–93.
27. Rinne J, Hallikainen M, Suhonen J, Rosenvall A, Erkinjuntti T. Asetyylikoliiniesteraasin estäjät. Teoksessa: Erkinjuntti T, Remes A, Rinne J, Soininen H, toimittajat. Muistisairaudet. Kustannus Oy Duodecim; 2015.

28. Deardorff WJ, Feen E, Grossberg GT. The Use of Cholinesterase Inhibitors Across All Stages of Alzheimer's Disease. *Drugs Aging*. heinäkuuta 2015;32(7):537–47.
29. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2000;44(4):236–41.
30. Edmonds EC, Ard MC, Edland SD, Galasko DR, Salmon DP, Bondi MW. Unmasking the benefits of donepezil via psychometrically precise identification of mild cognitive impairment: A secondary analysis of the ADCS vitamin E and donepezil in MCI study. *Alzheimers Dement N Y N*. 2018;4:11–8.
31. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, ym. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. tammikuuta 2021;17(1):29–40.
32. Grimm MOW, Michaelson DM, Hartmann T. Omega-3 fatty acids, lipids, and apoE lipitation in Alzheimer's disease: a rationale for multi-nutrient dementia prevention. *J Lipid Res*. marraskuuta 2017;58(11):2083–101.
33. van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, Hageman RJJ, Groenendijk M, Sijben JWC, ym. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;38(3):459–79.
34. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*. toukokuuta 1990;27(5):457–64.
35. Rasmussen J. The LipiDiDiet trial: what does it add to the current evidence for Fortasyn Connect in early Alzheimer's disease? *Clin Interv Aging*. 2019;14:1481–92.
36. Viñuela F, Barro A. Assessment of a Potential Synergistic Effect of Souvenaid® in Mild Alzheimer's Disease Patients on Treatment with Acetylcholinesterase Inhibitors: An Observational, Non-Interventional Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;80(4):1377–82.
37. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol*. helmikuuta 2006;6(1):61–7.
38. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(4):e0123289.
39. Jetsonen V, Kuvaja-Köllner V, Välimäki T, Selander T, Martikainen J, Koivisto AM. Total cost of care increases significantly from early to mild Alzheimer's disease: 5-year ALSOVA follow-up. *Age Ageing*. 10. marraskuuta 2021;50(6):2116–22.
40. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs new England healthcare system. *J Am Geriatr Soc*. marraskuuta 2009;57(11):1997–2003.

41. Rudolph JL, Zanin NM, Jones RN, Marcantonio ER, Fong TG, Yang FM, ym. Hospitalization in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: frequency and causes. *J Am Geriatr Soc.* elokuuta 2010;58(8):1542–8.