

**ALZHEIMERIN TAUTI**  
**patogeneesi ja lääkehoito**  
**sekä**  
**tutkimus Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen tulleista**  
**Alzheimerin taudin lääkitystä koskevista kysymyksistä**

Annika Nurmimäki  
Pro Gradu -tutkielma  
Proviisorin koulutusohjelma  
Itä-Suomen Yliopisto  
Syyskuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, terveystieteiden tiedekunta

Farmakologian ja toksikologian laitos

Proviisorin koulutusohjelma

NURMIMÄKI ANNIKA.: Alzheimerin tauti - patogeneesi ja lääkehoito sekä tutkimus Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen tulleista Alzheimerin taudin lääkitystä koskevista kysymyksistä

Pro Gradu 103 sivua, 2 liitettä (4 sivua)

Ohjaajat: farmasian tohtori Kirsti Laitinen ja farmasian tohtori Maria Rikala

Syyskuu 2012

---

Avainsanat: Alzheimerin tauti, patogeneesi, lääkehoito, lääkeinformaatio, ongelmat

Alzheimerin tauti (AT) on hitaasti ja tasaisesti etenevä aivosairaus, johon liittyy aivoalueiden ja neurokemiallisten järjestelmien vaurioituminen. AT:n ensimmäinen ja merkittävin oire on tavallisesti muistin heikentyminen. Käyttöoireita esiintyy jopa 90 %:lla muistisairauspotilaista. AT:n syntyyn vaikuttavat geneettiset, biologiset ja ympäristötekijät. AT:n keskeisimmät patologiset löydökset ovat ekstrasellulaariset seniilit plakit ja intrasellulaariset neurofibrillikimput eli hermosäievytykset. Plakit syntyvät amyloidikertymistä ja neurofibrillikimput liiallisesti fosforyloidusta tau-proteiinista. Tunnetuimmat AT:n riskigeenit ovat APP, PSEN-1, PSEN-2 ja ApoE.

Kehitteillä olevat lääkehoidot pyrkivät vaikuttamaan beeta-amyloidiplakkeihin, tau-patologiaan ja muihin patologisiin prosesseihin. Uusien lääkkeiden kehitysprojektit ovat toistaiseksi kariutuneet ongelmiin. Nykyiset lääkkeet helpottavat tertiärisiä kognitiivisia oireita ja suojaavat etenevältä kognitiiviselta heikkenemiseltä, mutta niiden ei tiedetä varmuudella vaikuttavan taudin etenemiseen aivokudoksessa. Asetyylikoliiniesteraasin estäjistä käytössä ovat Suomessa donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini. Glutamaatin NMDA-salpaajista käytössä on memantiini. Iäkkäillä on usein käytössä lukuisia psyykenlääkkeitä. AT:iin kuuluvia käyttöoireita hoidetaan esim. risperidonilla.

Tutkimuksen materiaali kerättiin Kuopion Lääkeinformaatiokeskuksen (KLIK) dokumentointilomakkeista. Tulokset koodattiin SPSS-tilasto-ohjelmaan, jonka avulla piirrettiin tuloksia havainnollistavia kuvioita ja taulukoita. KLIKistä 1.1.2002-31.12.2011 kysytyjen AT-lääkitystä koskevien tiedustelujen yleisin kysyjäryhmä olivat omaiset ja kysytyin ongelmaluokka yhteisvaikutukset. 46% AT-lääkekysymyksistä ja 25% kaikista KLIKin tiedusteluista koski interaktioita. AT-potilaille erityisen haitallisia antikolinergisia lääkeaineita esiintyi tutkimusaineistossa erittäin vähän. Hoitajien kysymyksissä painottuivat annostus, antotapa ja käyttö. Eniten AT-lääkkeistä kysyttiin donepetsiilista ja memantiinista, ja memantiini-kysymykset olivat kasvussa. AT-lääkitykseen liittyvissä tiedusteluissa kysytyin lääkeaineryhmä oli hermostoon vaikuttavat lääkkeet, joista AT-lääkkeiden lisäksi erityisesti ketiapiini ja risperidoni nousivat esille.

Omaisten rooli on tärkeä AT-potilaiden hoidossa. Lisätietoa kaivataan erityisesti yhteisvaikutuksista. Antikolinergeja tutkimuksessa esiintyi todella vähän, joten vakavista yhteisvaikutuksista ollaan kenties turhaan huolissaan. Hoitajien työssä korostuvat annostukseen, antotapaan ja käyttöön liittyvät seikat, joten koulutusta aiheesta voisi olla hyvä lisätä. Käypä hoidon mukaan risperidoni on ensisijainen lääke AT:n käytöshäiriöihin, mutta tutkimuksessa kysyttiin enemmän ketiapiinista kuin risperidonista, mikä saattaa selittyä paikallisilla lääkkeenmäärämiseroilla. KLIKin kysymysten määrän väheneminen voi johtua esim. yhteisvaikutustietokantojen yleistymisestä apteekeissa ja tiedonsaannin helpottumisesta.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

Department of Pharmacology and Toxicology

Program of Master of Pharmacy

NURMIMÄKI ANNIKA.: Alzheimer's disease – pathogenesis and drug treatment and research about questions asked from Kuopio's drug information center about Alzheimer's disease medication

Master's thesis 103 pages, 2 attachments (4 pages)

Supervisors: Ph.D Kirsti Laitinen and Ph.D Maria Rikala

September 2012

---

Key words: Alzheimer's disease, pathogenesis, drug treatment, drug information, problems

Alzheimer's disease (AD) is slow developing and progressively invasive disease that causes damage to the neurochemical systems of the brain. AD's first and most distinct symptom is memory deterioration. 90% of patients suffer from behavioral problems. Genetic, biological and environmental factors can also have an effect on the disease. The most remarkable pathological findings are extracellular senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles. Plaques are formed by amyloid aggregates and intracellular neurofibrillary tangles by hyperphosphorylated tau-protein. The most familiar risk genes are APP, PSEN-1, PSEN-2 and ApoE. The drug treatments under development are trying to affect beta-amyloid plaques, tau-pathology and other pathological processes. Most drug development processes have failed so far. Current drugs relieve tertiary cognitive symptoms and protect the brain from invasive cognitive decline, but they are not known to affect the progression of the disease in the brain. The acetylcholine-esterase inhibitors donepezil, galantamine and rivastigmine are used in Finland. The glutamate's NMDA-blocker memantine is used as well. Elderly people often use several psychopharmaceuticals. Behavioral problems connected with AD are altered, for example, with risperidon.

The material of the research was collected using Kuopio's drug information center's (KLIK) documentation forms. To illustrate results, graphs and tables were created from the data using SPSS statistical software. The research was done on AD medication using the information received from KLIK between 1.1.2002-31.12.2011. The majority of the questions about AD medication were asked by relatives and the most questions were about drug interactions. 46% of AD drug questions and 25% of all the questions asked from KLIK concern drug interaction. Only a few questions were about anticholinergic drugs harmful to AD patients. Inquiries from nurses were most often about dosage, dosing and the use of the drugs. Most questions about AD drugs specifically focused on donepezil and memantine with a growing trend seen in memantine-based questions. The major drug group presented in AD patients' medication was drugs affecting the nervous system. In addition to AD drugs quetiapin and risperidon were specifically highlighted.

The role of the relatives is important in the treatment of AD patients. More information is needed especially about interactions. Only a few anticholinergic drugs were present in the study, so the concern about serious interactions might be unnecessary. More education about dosage, dosing and the use of the drugs is warranted for nurses. More questions were asked about quetiapin than risperidon, although according to the Finnish guidelines risperidon is the primary drug for AD patients' behavioral problems. This might result from different drug prescribing strategies in different regions. There are many reasons questions asked from KLIK may have been reduced, e.g. interaction programs have become more general and information is easier to get.

## ESIPUHE

Tämä Pro Gradu on tehty Itä-Suomen yliopistossa Kuopiossa, farmakologian ja toksikologian laitoksella, vuosien 2011-2012 aikana.

Tahdon osoittaa mitä lämpimimmät kiitokseni

- ohjaajalleni Kirsti Laitiselle kiinnostavasta aiheesta, erinomaisista neuvoista, kärsivällisyydestä ja siitä, että sain tehdä gradusta omannäköiseni
- ohjaajalleni Maria Rikalalle avusta erikoistyön suunnittelussa ja toteutuksessa sekä korvaamattomista ohjeista SPSS-tilasto-ohjelman käytössä
- Kuopion Lääkeinformaatiokeskuksen henkilökunnalle, joka mahdollisti tutkimukseni
- Oppimiskeskukselle opastuksesta teknisissä ongelmissa
- David Rogersille avusta englanninkielisen tiivistelmän teossa ja tarkistuksessa
- Tommi Ala-Kurikalle huolellisesta kieliasun tarkastuksesta ja korjausehdotuksista

Lopuksi, kiitos äiti. Olet paras.

Kuopiossa, syyskuussa 2012

*Annika Nurmimäki*

Annika Nurmimäki

# SISÄLLYS

## OSA I: KIRJALLISUUSKATSAUS

1. JOHDANTO .....	7
2. ALZHEIMERIN TAUTI SAIRAUTENA.....	9
2.1. Tautimuodot.....	11
2.2. Käyttöoireet .....	13
3. ALZHEIMERIN TAUDIN ESIINTYVYYS.....	14
4. PATOGENEESI.....	17
4.1. Neuropatologia.....	18
4.1.1. Amyloidipatologia .....	19
4.1.2. Neurofibrillipatologia ja tau-proteiini.....	21
4.2. Geenien vaikutus.....	22
4.2.1. Amyloidiprekursoriproteiini (APP).....	22
4.2.2. Preseniili-1 ja -2 (PSEN-1 ja PSEN-2).....	25
4.2.3. Apolipoproteiini E .....	25
4.3. Keskeisimmät myötävaikuttavat tekijät .....	28
4.3.1. Inflammatoriset tekijät .....	28
4.3.2. Kardio- ja neurovaskulaariset tekijät .....	29
4.3.3. Lipidiaineenvaihdunta.....	30
4.3.4. Insuliini ja sokeriaineenvaihdunta .....	31
4.3.5. Oksidatiivinen stressi ja mitokondrioiden toimintahäiriö .....	32
4.3.6. Metallionit.....	33
4.3.7. Hormonaaliset tekijät.....	33
4.3.8. Pitkä amyloidipeptidi A $\beta$ 42 ja oligomeerit .....	34
4.4. Patogeneesi ja lääkekehitys .....	34
4.4.1. A $\beta$ -aggregaation inhibiittorit.....	35
4.4.2. A $\beta$ -tuotannon inhibiittorit – sekretaasireitteihin vaikuttaminen .....	36
4.4.3. A $\beta$ :n puhdistuman aktivoijat – immunoterapia .....	37
4.4.4. Tau-proteiiniin vaikuttaminen.....	38
4.4.5. Nikotiinireseptoriagonistit ja nikotiinireseptorimodulaatio .....	39
4.4.6. Neurogeneesi .....	40
4.4.7. Antioksidantit ja luonnontuotteet .....	41

5. ALZHEIMERIN TAUDIN RISKI- JA SUOJATEKIJÄT .....	42
6. ALZHEIMERIN TAUDIN LÄÄKEHOITO .....	44
6.1. Käytössä olevat muistisairauslääkkeet .....	44
6.1.1. Asetyylikoliiniesteraasin estäjät (AKE-estäjät).....	45
6.1.2. NMDA-antagonisti .....	47
6.2. Käyttösoireiden lääkehoito .....	49
6.3. Kustannusvaikuttavuus.....	50
7. ALZHEIMERIN TAUDIN HOIDON HAASTEET .....	50
7.1. Vanheneva väestö .....	51
7.2. Lääkehoidon ongelmia .....	51
<b>OSA II: ERIKOISTYÖ</b>	
8. TUTKIMUKSEN TAUSTA JA TAVOITTEET .....	56
8.1. Tutkimuksen tausta .....	56
8.2. Tutkimuksen tavoitteet.....	57
9. TUTKIMUSAINEISTO JA – MENETELMÄ .....	57
9.1. Aineisto.....	57
9.2. Tutkimusmenetelmät .....	58
10. TULOKSET .....	59
10.1. Yleistä Alzheimerin taudin lääkityksestä kysytyistä kysymyksistä.....	59
10.1.1. Mistä kysymykset on kysytty .....	60
10.1.2. Kysymyksien saapumisreitti.....	60
10.1.3. Kysyjät .....	61
10.1.4. Potilaat .....	62
10.1.5. Ongelmaluokat.....	62
10.1.6. Tyypillisimpiä kysymyksiä ja käytetyt lähteet .....	65
10.2. Alzheimerin tauti-potilaiden lääkityksen tarkastelua lääkeaineryhmittäin .....	67
10.2.1. Kysymyksissä eniten esiintyneet lääkeaineryhmät.....	68
10.2.2. Kysymyksissä eniten esiintyneet keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet .....	69
10.2.3. Alzheimerin tauti-potilaille haitalliset antikolinergiset ja muskariinireseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet .....	74
10.2.4. Alzheimerin tauti-lääkkeet .....	75
10.3. Kysymysten muuttuminen 10 vuoden aikana.....	79
10.3.1. KLIKiin saapuneiden tiedustelujen muuttuminen 10 vuoden aikana.....	79

10.3.2. Alzheimerin taudin lääkkeitä saapuneiden tiedustelujen muuttuminen 10 vuoden aikana.....	81
11. POHDINTA .....	84
11.1. Alzheimerin taudin lääkityksestä kysyvät ja lääkkeenkäyttäjät.....	85
11.2. Alzheimerin taudin lääkitykseen liittyvät ongelmaluokat.....	87
11.3. Alzheimerin tauti-potilaiden lääkitykseen liittyvät lääkeaineryhmät ja lääkeaineet ...	90
11.3.1. Kysymyksissä esiintyneet dementiaalääkkeet.....	93
11.4. Tietolähteet, aineisto ja tutkimusmenetelmät .....	94
11.5. Johtopäätökset.....	96
12. LÄHTEET.....	97
LIITTEET	

# ***I OSA: KIRJALLISUUSKATSAUS***

## **1. JOHDANTO**

Yli 100 vuotta sitten saksalainen Aloysius "Alois" Alzheimer (14.6.1864–19.12.1915) kuvaili ensimmäistä kertaa erään aivosairauden kliiniset ja patologiset piirteet (Cipriani ym. 2011). Vuonna 1910 Alois Alzheimerin työtoveri Emil Kraepelin nimesi tämän sairauden "Alzheimerin taudiksi". Kukapa olisi tuolloin arvannut, että Alzheimerin tauti (AT) on nykyään yleisin neurodegeneratiivinen sairaus ja erittäin merkittävä lääketieteellinen ongelma ympäri maailman.

Alzheimerin kuuluisin potilas oli saksalainen naishenkilö Auguste Deter (16.5.1850-8.4.1906), jonka oireet alkoivat hänen ollessaan 51-vuotias (Cipriani ym. 2011). Deterin persoonallisuus oli muuttunut ja hän kärsi voimakkaista harhaluuloista sekä muistin heikkenemisestä. Potilaan kuoltua Alzheimer tutki hänen aivonsa ja löysi massiivista neuronituhoa, amyloidiplakkeja ja neurofibrillivyyhtejä - kaikki nämä ovat yhä AT:in tärkeimpiä tunnusmerkkejä. Alzheimer itse menehtyi 51-vuotiaana munuaisten ja hengityselimistönsä pettämiseen.

AT on hitaasti ja tasaisesti etenevä aivosairaus, johon liittyy aivoalueiden ja neurokemiallisten järjestelmien vaurioituminen (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). AT:n ensimmäinen ja merkittävin oire on perinteisesti ajateltu olevan muistin heikentyminen (Juva 2011). Käyttöoireita esiintyy jopa 90%:lla muistisairauspotilaista ja käyttöoire voi olla muistisairauden ensimmäinen oire (Koponen ja Saarela 2010, Vataja 2010a). AT on tärkein dementiaa aiheuttavista sairauksista, sillä noin 70%:lla muistisairauspotilaista on AT (Pirttilä ja Erkinjuntti 2010, Färkkilä ja Pirttilä 2011). Nykyiset hoidot eivät paranna sairautta mutta helpottavat taudin oireita, lievittävät käytöshäiriöitä, parantavat toimintakykyä ja pidentävät aikaa, jolloin potilas ei vielä tarvitse laitoshoidoa.

Vuonna 2007 noin 100 000 henkilön arveltiin sairastavan keskivaikeaa ja vaikeaa AT:a Suomessa (Färkkilä ja Pirttilä 2011). Teollisuusmaissa AT on neljänneksi ja USA:ssa kuudenneksi yleisin kuolinsyy (Carter ym. 2010, Grammas 2011). Maailmanlaajuisesti dementiatapauksia oli vuonna 2010 arviolta 35,6 miljoonaa ja määrän oletetaan lähes kaksinkertaistuvan 20 vuoden välein (Lee ym. 2010).



Sairauden merkitys kasvaa jatkuvasti, sillä väestön vanheneminen lisää myös AT:n esiintyvyyttä. Terveydenhuollon kokonaisuudesta kaksi kolmasosaa muodostuu yli 65-vuotiaiden palveluiden käytöstä ja muistisairaudet ovat tärkein ikääntyneiden pitkäaikaista avuntarvetta aiheuttava sairausryhmä (Martikainen ym. 2010). Muistisairauksien hoidon suoriksi kustannuksiksi on Suomessa arvioitu lähes miljardi euroa ja kun mukaan lasketaan myös omaishoidon kustannukset, kokonaiskustannusten arvioidaan olevan noin 1,5–2,5 miljardia euroa vuodessa.

AT:n keskeisimmät patologiset löydökset ovat ekstrasellulaariset seniilit plakit ja intrasellulaariset neurofibrillikimput eli hermosäievyhdit (Pasinetti ja Eberstein 2008, Lee ym. 2010, Ballard ym. 2011). Plakit syntyvät amyloidi-kertymistä ja neurofibrillikimput liiallisesti fosforyloidusta tau-proteiinista. Vallalla on erilaisia teorioita AT:n patologiasta. Amyloidihypoteesi on ollut pohjana valtaosalle tutkimustyöstä, jonka avulla AT:n hoitokeinoja on kehitetty (Hardy 2009). Amyloidikaskadihypoteesia on kritisoitu paljon ja jotkut tutkijat pitävät sitä liian yksinkertaistettuna ja kapea-alaisena (Hardy 2009, Iqbal ym. 2009). Osa tutkijoista näkee neurofibrillipatologian amyloidipatologiaa keskeisempänä (Iqbal ym. 2009).

Pro graduni kirjallisuuskatsauksessa keskityn erityisesti taudin patogeneesiin ja kehitteillä oleviin lääkehoitoihin, sillä olen ollut solutason mekanismeista erityisen kiinnostunut. Koska erikoistyössä painotan kliinisiä aiheita, kirjallisuuskatsauksessa olen halunnut keskittyä ei-kliinisiin näkökulmiin - tällä tavoin olen tahtonut tuoda sairauden esiin molempien näkökulmien kautta ja tutustua aiheeseen monipuolisesti.

Erikoistyöni päätavoitteena oli tutkia Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen (KLIK) tulleita AT-lääkitykseen liittyviä kysymyksiä. Olin kiinnostunut tarkastelemaan AT:a kliiniseltä kannalta, kun olin ensin tutustunut sairauden ei-kliiniseen taustaan. Erityisesti pyrin selvittämään, ketkä tarvitsevat tietoa AT-lääkityksestä, mitä lääkkeitä tiedustelut koskevat, minkälaisia ongelmia lääkehoitoon liittyy, sekä miten tiedon tarve ja ongelmat ovat muuttuneet 10 vuoden aikana.

## 2. ALZHEIMERIN TAUTI SAIRAUTENA

Alzheimerin tauti (AT) on hitaasti ja tasaisesti etenevä aivosairaus, johon liittyy aivoalueiden ja neurokemiallisten järjestelmien vaurioituminen (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). AT:n ensimmäinen ja merkittävin oire on perinteisesti ajateltu olevan muistin heikentyminen (Juva 2011). Erityisesti lähimuisti ja uuden oppiminen heikentyvät, mutta vanhat taidot voivat säilyä huomattavasti pidempään. Kielelliset toiminnot, näönvarainen hahmottaminen ja ymmärtäminen sekä toiminnan ohjaus ja suunnittelukyvyt hankaloituvat. Ikääntymiseen liittyvässä unohtelussa muistiaukkoja ei ole toisin kuin AT:ssa (Sulkava 2003).

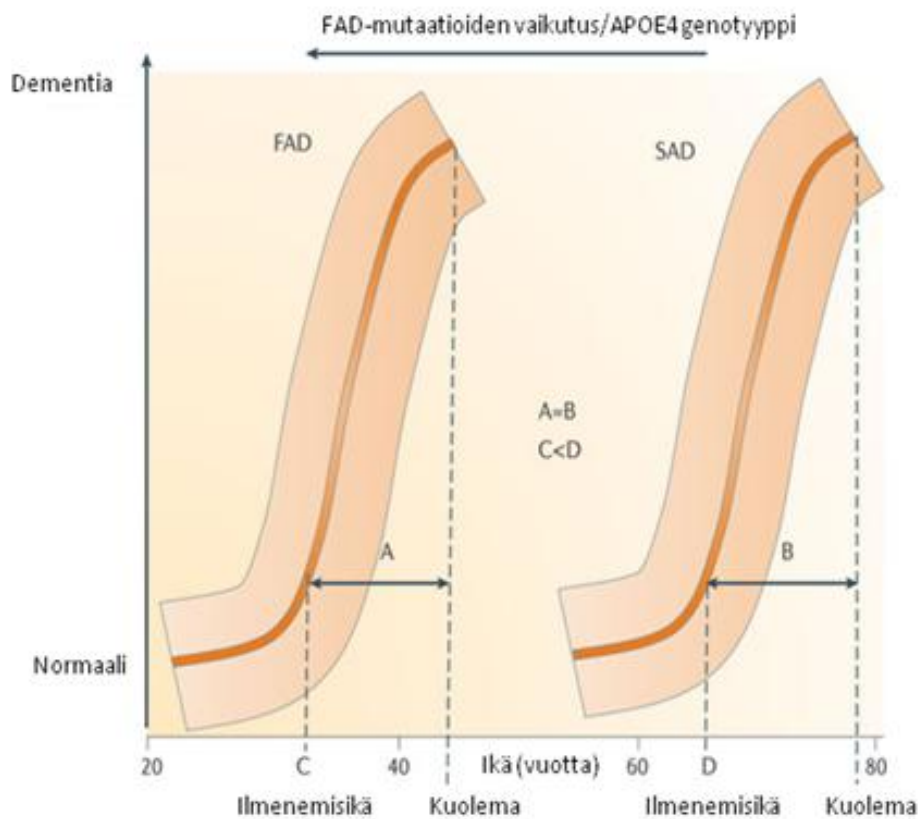
Aluksi sairaus muistuttaa lähinnä hajamielisyyttä, mutta vähitellen monimutkaisemmat toiminnot, kuten raha-asioiden hoitaminen, alkavat vaikeutua (Juva 2011). Myöhemmin sairauden vaikutus alkaa näkyä käytännöllisissä toimissa, kuten ruoanlaitossa. Lopulta päivittäiset perustoimet, kuten pukeutuminen ja tarpeilla käyminen, heikkenevät. Sairauden loppuvaiheessa kävely- ja puhekyky häviävät. Suurin osa AT-potilaista kärsii jossain vaiheessa myös psyyke- ja käytösoireista.

AT:n alkamisikä vaihtelee paljon (Pirttilä ja Erkinjuntti 2010). Familiaalinen AT alkaa yleensä aiemmin kuin sporadinen AT, mutta useimpien lähteiden mukaan taudin kesto on sama (toiset lähteet kuvaavat familiaalista muotoa hieman lyhytkestoisemmaksi) (Karren ym. 2011). Kuvassa 1 on pyritty valottamaan eri tautimuotojen ilmaantumisiikää ja kestoja. Vallitsevasti periytyvä, APP- tai preseniili -geenien mutaatioista johtuva tauti, alkaa yleensä alle 60-vuotiaana. Nuorimmat sairastuneet ovat olleet jopa alle 30-vuotiaita. Apoε4-alleelia kantavat henkilöt sairastuvat yleensä 60–70-vuotiaana. Arvioidut AT:n alkamisiät eri ikäryhmille on listattu taulukkoon 1.

**Taulukko 1. Arvioitu Alzheimerin taudin alkamisikä ( Carter ym. 2010).**

<b>Alkamisikä (vuotta)</b>	<b>Ilmaantuvuus (prosenttia)</b>
65–74	2,5
75–79	4
80–84	11
85–93	24

AT:iin alle 60-vuotiaana sairastuvat eivät välttämättä kärsi muistioireista sairastumisen alussa (Balasa ym. 2011). Balasan tutkimuksessa havaittiin, että joka kolmannen sairaus oli alkanut muilla kuin muistioireilla (mm. käytöksen, kielen tai muiden tiedollisten toimintojen hankaloitumisella). Potilaista joka toisen oli virheellisesti tulkittu sairastuneen johonkin muuhun aivosairauteen, ja monet heistä myös kuolivat ilman AT-diagnoosia.



**Kuva 1. Familiaalisen (FAD) ja sporadisen (SAD) Alzheimerin taudin ilmaantumisikä ja kesto** (mukaillen Karren ym. 2011). A ja B edustavat familiaalisen ja sporadisen AT:n kestoaikaa. C ja D edustavat näiden muotojen ilmaantumisikää.

AT:n on havaittu olevan hieman yleisempi naisilla kuin miehillä, minkä arvellaan johtuvan muutoksista sukupuolihormonien määrässä naisten ikääntyessä (Bonda ym. 2010). Erityisesti gonadotropiini luteiinilla on arveltu olevan keskeinen merkitys AT:n patologiassa. Myös Downin syndrooma (trisomia 21-kromosomihäiriö) altistaa AT:lle (Iqbal ym. 2009). Käytännöllisesti katsoen kaikki Downin syndrooma-potilaat kärsivät AT:lle tyypillisistä amyloidiplakki- ja neurofibrillivyyhtimuodostumista viimeistään 40-vuotiaana, mikä on 20–30 vuotta aikaisemmin kuin AT tavallisesti ilmenee.

## 2.1. Tautimuodot

AT jaetaan kolmeen alaryhmään (suluissa esiintymisen yleisyys prosentteina):

- 1) vallitseva periytyvä eli familiaalinen muoto (5–10%),
- 2) suvussa esiintyvä tauti, muttei riittävästi todisteita suvuttaisesta esiintymisestä (40%) sekä
- 3) satunnainen eli sporadinen tautimuoto (50–55%) (Lehtovirta 2011).

Kliininen oirekuva voidaan jakaa viiteen vaiheeseen: oireeton eli prekliininen vaihe, varhainen AT, lievä AT, keskivaikea AT ja vaikea AT (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Taulukossa 2 on eritelty eriasteiset taudinkuvat. AT:iin kuuluu kognitiivisia oireita, toimintakyvyn muutoksia, käytösoireita ja somaattisia oireita.

Vain pienellä osalla AT:a sairastavista potilaista on familiaalinen eli periytyvä AT (Pirttilä ja Erkinjuntti 2010). Periytyvän AT:n taustalla on tähän mennessä tunnistettu kolme eri geenivirhettä: amyloidiprekursoriproteiinin (APP) sekä preseniili 1- ja preseniili 2-geenien mutaatiot. Nämä geenivirheet ovat harvinaisia, mutta ne ovat olleet tärkeitä taudin perusmekanismien selvittämisessä.

Satunnainen eli sporadinen AT on monitekijäinen sairaus (Pirttilä ja Erkinjuntti 2010). Kaikissa tutkimuksissa varmistettuja riskitekijöitä ovat ikä, suvussa esiintynyt dementia, Downin syndrooma ja apolipoproteiini E:n (ApoE) alleeli  $\epsilon 4$ . Geenivirheisiin liittyvän, periytyvän AT:n taudinkulku on samanlainen kuin sporadisen taudin eikä ApoE-genotyyppi vaikuta kliiniseen taudinkuvaan.

**Taulukko 2. Lievän, keskivaikean ja vaikean Alzheimerin taudin vaiheet (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010).**

Kognitiiviset oireet	Toimintakyvyn muutokset	Käyttöoireet	Somaattiset oireet
<b>Lievä tauti</b>			
Oppimisen heikkeneminen	Keskustelun seuraamisen vaikeutuminen	Apatia	Laihtuminen
Unohtamisen lisääntyminen	Lukemisen vähentyminen	Vetäytyminen	
Toiminnanohjauksen hidastuminen	Monimutkaisista harrastuksista vetäytyminen	Lisääntynyt ärtyvyys	
Päätelykyvyn heikkeneminen	Talouden suunnittelun vaikeutuminen	Ahdistuneisuus	
Keskittymiskyvyn heikkeneminen	Ongelmia rahankäytössä ja asiointissa	Masennus	
Sanojen löytämisen vaikeutuminen	Ongelmia lääkityksestä huolehtimisessa	Harhaluuloisuus	
Laskemiskyvyn heikkeneminen	Työkyvyn heikkeneminen		
	Ajokyvyn heikkeneminen		
	Muistitukien käyttö		
<b>Keskivaikea tauti</b>			
Lähimuistin heikkous	Välineelliset toiminnot eivät onnistu	Harhaluuloisuus	Laihtuminen
Puheen tuottamisen vaikeudet	Ruoanlaitto ei onnistu	Hallusinaatiot	
Hahmotusvaikeudet	Asianmukaisessa pukeutumisessa vaikeuksia	Levottomuus	
Orientaation häiriöt	Tavaroiden kadottaminen	Vaeltelu	
Heikentynyt sairaudentunto	Eksyminen	Uni-valverytmin häiriöt	
Kätevyyden ongelmat	Muistuttelun tarve perustoiminnoissa	Masennus	
<b>Vaikea tauti</b>			
Rajoittunut puheentuotto	Perustoiminnot eivät onnistu ilman apua	Levottomuus ja aggressiivisuus	Apraktinen, töpöttävä kävely
Huomattavat puheen ymmärtämisen vaikeudet	Inkontinenssi	Poikkeava motorinen käytös ja karkailu	Primaariheijasteet
Keskittymiskyvyttömyys		Uni-valverytmin häiriöt	Ekstrapyramidaalioireet
Vaikea apraksia		Masennus tai apatia	Sekundaarinen hauraus-raihnausoireyhtymä

## 2.2. Käyttöoireet

Alois Alzheimer kuvasi klassisessa potilasesimerkissään 1900-luvun alussa, kuinka AT-potilas oli huutanut ja kärsinyt harhaluuloista ja hallusinaatioista, mutta tieteellisessä tutkimuksessa on sittemmin keskitytty enemmän kognitiivisiin oireisiin (Vataja 2010a, Cipriani ym. 2011 ). Käyttöoireet ovat kuitenkin oleellinen osa muistisairauksia ja niiden merkitys omaisten, potilaiden ja hoitajien kannalta on suuri.

Käyttöoireita esiintyy jopa 90%:lla muistisairauspotilaista ja käyttöoire voi olla muistisairauden ensimmäinen oire (Koponen ja Saarela 2010, Vataja 2010a). Taulukossa 3 on esitelty tavallisia käyttöoireita ja arvioitu niiden yleisyyttä dementiapotilailla. Käyttöoireet heikentävät elämänlaatua, lisäävät palvelujen tarvetta ja ovat tärkein pitkäaikaishoidon alkamisen syy (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010).

Käyttöoireita tulee hoitaa, kun ne rasittavat potilasta, heikentävät hänen elämänlaatuaan, omatoimisuuttaan, sosiaalisia suhteitaan tai aiheuttavat vaaratilanteita (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Osa dementiaan liittyvistä käyttöoireista häviää itsestään, joten masennus- ja psykoosilääkkeiden tarve tulisi arvioida 3-6 kuukauden välein. Käyttöoireiden lääkehoitoa käsitellään kappaleessa 6.2. "Käyttöoireiden lääkehoito".

**Taulukko 3. Tavallisia käyttöoireita ja arvioitu esiintymisyleisyys dementiapotilailla**  
(Vataja 2010a)

Käyttöoire	Yleisyys
Masennus	20–80 %
Apatia	20–90 %
Levottomuus (agitaatio)	20–75 %
Ahdistuneisuus	20–50 %
Psykoottiset oireet	5-75 %
Persoonallisuuden muuttuminen	50–90 %
Uni-valverytmin häiriöt	60–70 %
Seksuaaliset käyttöoireet	10–15 %
Syömishäiriöt	30 %

### 3. ALZHEIMERIN TAUDIN ESIINTYVYYS

Suomessa joka viides työikäinen ja joka kolmas yli 65-vuotias kertoo kärsivänsä muistioireista (Käypä hoito -suositus muistisairauksista 2010). Jopa 120 000 henkilöllä muisti ja muut kognitiiviset toiminnot ovat lievästi heikentyneet. Suomessa on 35 000 lievää ja 85 000 vähintään keskivaikeasta muistisairaudesta kärsivää henkilöä. Uusia, vaikeasta muistisairaudesta kärsiviä potilaita ilmaantuu vähintään 13 000 vuosittain. Etenevä muistisairaus on 7 000-10 000 työiässä olevalla suomalaisella. Yleisimmät etenevät muistisairaudet ovat AT ja aivoverenkiertosairus; lisäksi nämä voivat esiintyä yhdessä (yhdessä yhteensä 90% muistisairauspotilaista). Muistisairauksiin kuuluvat myös Parkinsonin taudin muistisairaus ja Lewyn kappale -tauti sekä näiden ja AT:n yhdistelmät.

AT on tärkein dementiaa aiheuttavista sairauksista (Färkkilä ja Pirttilä 2011). Noin 70%:lla muistisairauspotilaista on AT (Pirttilä ja Erkinjuntti 2010). Vuonna 2007 keskivaikeaa ja vaikeaa tautimuotoa arveltiin olevan 100 000 henkilöllä Suomessa (Färkkilä ja Pirttilä 2011). AT:n esiintyvyys kasvaa iän myötä; tauti on melko harvinainen alle 60-vuotiailla, mutta 85-vuotiaista jo yli 20%:lla on AT. Oireisen vaiheen kesto on keskimäärin 7–10 vuotta diagnoosista. Tavallisin kuolinsyy on aspiraatiokeuhkokuume (Sulkava 2003).

USA:ssa 5,3 miljoonalla ihmisellä on AT ja taudin aiheuttamat suorat ja epäsuorat kustannukset USA:n valtiolle ovat 172 miljardia dollaria (noin 127 miljardia euroa) vuodessa (Grammas 2011). Sairastuneiden määrän arvioidaan nousevan 8 miljoonaan henkeen vuoteen 2030 mennessä USA:ssa. Teollisuusmaissa AT on neljänneksi ja USA:ssa kuudenneksi yleisin kuolinsyy (Carter ym. 2010, Grammas 2011). Maailmanlaajuisesti dementiatapauksia oli vuonna 2010 arviolta 35,6 miljoonaa (Lee ym. 2010). Määrän oletetaan lähes kaksinkertaistuvan 20 vuoden välein. Vuonna 2030 määrän arvellaan olevan 65,7 miljoonaa ja vuonna 2050 peräti 115,4 miljoonaa. Voimakkaimmin dementiatapausten lisääntyminen näkyy Kiinassa, kehittyvällä läntisen Tyynenmeren alueella, Länsi-Euroopassa ja USA:ssa (Ballard ym. 2011). Taulukkoon 4 on koottu arvioitu dementian esiintymisaste maailmanlaajuisesti.

**Taulukko 4. Arvioitu dementian maailmanlaajuinen esiintymisaste** (mukaillen Ballard ym. 2011)

Alue	Dementian yleisyys yli 60-vuotiailla (%)	Yli 60-vuotiaiden dementiaa sairastavien ihmisten lukumäärä (miljoonaa)		
		2000	2020	2040
Länsi-Eurooppa	5.4	4.9	6.9	9.9
Itä-Eurooppa, matala aikuisten kuolleisuus	3.8	1.0	1.6	2.8
Itä-Eurooppa, korkea aikuisten kuolleisuus	3.9	1.8	2.3	3.2
Pohjois-Amerikka	6.4	3.4	5.1	9.2
Latinalainen Amerikka	4.6	1.8	4.1	9.1
Pohjois-Afrikka ja Keski- Itä	3.6	1.0	1.9	4.7
Kehittynyt läntinen Tyynenmeren alue	4.3	1.5	2.9	4.3
Kiina ja kehitysmaa-alueet itäisellä Tyynellä merellä	4.0	6.0	11.7	26.1
Indonesia, Thaimaa ja Sri Lanka	2.7	0.6	1.3	2.7
Intia ja Etelä-Aasia	1.9	1.8	3.6	7.5
Afrikka	1.6	0.5	0.9	1.6
<i>Yhteensä</i>	3.9	24.3	42.3	81.1

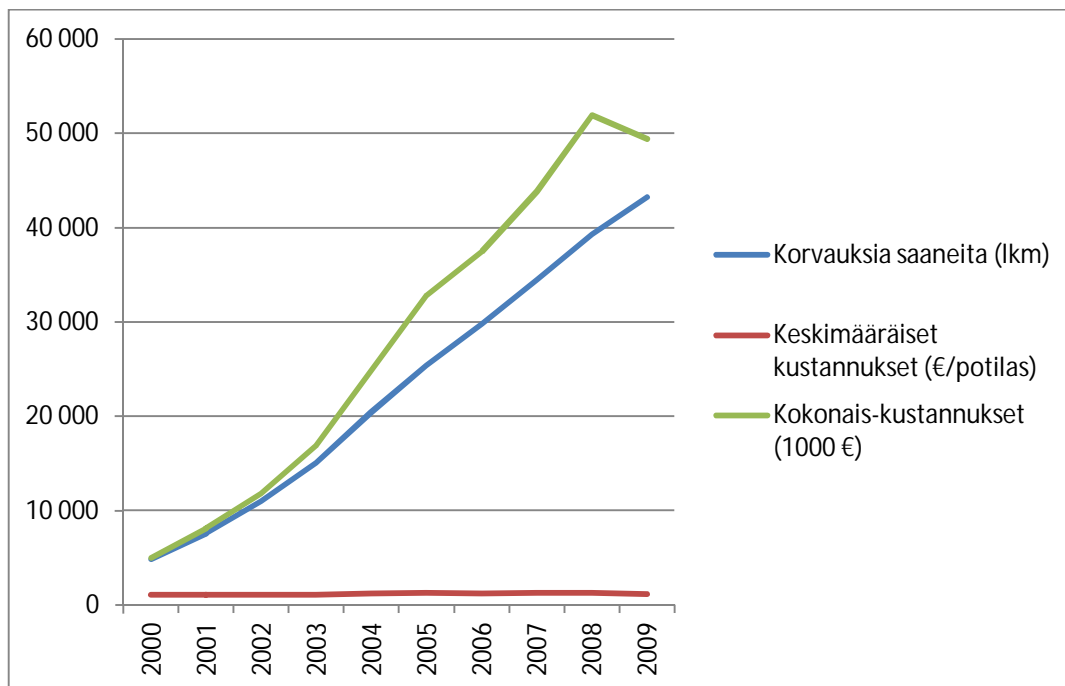
Terveystieteiden kokonaisuudesta kaksi kolmasosaa muodostuu yli 65-vuotiaiden palveluiden käytöstä (Martikainen ym. 2010). Muistisairaudet ovat tärkein ikääntyneiden pitkäaikaista avuntarvetta aiheuttava sairausryhmä. Muistisairauksien hoidon yhteenlasketuiksi suoriksi kustannuksiksi on Suomessa arvioitu lähes miljardi euroa eli noin 10 000 euroa yhtä sairastunutta kohden. Kun mukaan lasketaan myös omaishoidon kustannukset, voidaan kokonaiskustannusten arvioida olevan noin 1,5–2,5 miljardia euroa vuodessa.

Taulukossa 5 ja kuvassa 2 on kuvattu dementialääkkeistä saatavien korvausten määrän muutosta. Taulukosta huomataan, että korvauksia saaneiden määrä on lähes yhdeksänkertaistunut vuodesta 2000 vuoteen 2009 mennessä (tosin lääkekorvausjärjestelmän muutosten vuoksi kaikkien vuosien tiedot eivät ole täysin vertailukelpoisia keskenään).



**Taulukko 5. Dementiaalääkkeistä (ATC-koodi: N06D) kela-korvauksia saaneiden potilaiden määrä ja korvattujen lääkkeiden kustannukset vuosina 2000-2009 (Suomen lääketilastot 2000-2009)**

Vuosi	Korvauksia saaneita	Keskimääräiset kustannukset €/potilas	Kokonais-kustannukset (1000 €)
2000	4 865	1034	5030
2001	7 605	1 069	8 128
2002	11 023	1 074	11 836
2003	15 043	1 122	16 880
2004	20 423	1 216	24 829
2005	25 419	1 290	32 799
2006	29 802	1 257	37 453
2007	34 481	1 272	43 852
2008	39 321	1 320	51 895
2009	43 255	1 143	49 429



**Kuva 2. Dementiaalääkkeistä (ATC-koodi: N06D) kela-korvauksia saaneiden potilaiden määrä ja korvattujen lääkkeiden kustannukset vuosina 2000–2009 (Suomen lääketilastot 2000–2009)**

## 4. PATOGENEESI

AT:n keskeisimmät patologiset löydökset ovat ekstrasellulaariset seniilit plakit ja intrasellulaariset neurofibrillikimput eli hermosäievyhydit (Pasinetti ja Eberstein 2008, Lee ym. 2010, Ballard ym. 2011). Plakit syntyvät amyloidi-kertymistä ja neurofibrillikimput liiallisesti fosforyloidusta tau-proteiinista. Muutokset nähdään erityisesti aivokuorella, hippokampuksessa, basaalissa etuaivoissa ja amygdalassa. Nykyisin plakkien ja neurofibrillikimppujen arvellaan olevan seurausta aikaisemmista ongelmista, kuten oksidatiivisesta stressistä ja mitokondrioiden toimintahäiriöistä (Bonda ym. 2010). Amyloidikaskadihypoteesin mukaan beeta-amyloidin ( $A\beta$ ) kertyminen aivoissa aiheuttaa neuronien toimintahäiriöitä ja solukuolemaa aivoissa (Ballard ym. 2011). Alkuperäisessä hypoteesissä oletettiin, että nämä ongelmat johtuivat amyloidin toksisista vaikutuksista.

Amyloidihypoteesi on ollut pohjana suurimmalle osalle siitä tutkimustyöstä, jonka avulla AT:n hoitokeinoja on kehitetty (Hardy 2009). Amyloidikaskadihypoteesia on kritisoitu paljon ja jotkut tutkijat pitävät sitä liian yksinkertaistettuna ja kapea-alaisena (Hardy 2009, Iqbal ym. 2009). Teorian yksi suurimmista puutteista lienee se, ettei hypoteesi huomioi  $A\beta$ :n ja tau:n välistä vuorovaikutusta riittävän hyvin (Karren ym. 2011). Uudet kliiniseen vaiheeseen tulevat hoitokeinot perustuvat suurelta osin siihen käsitykseen, että solunulkoiset amyloidiplakit ovat taudin syy, ja niiden poistaminen tai syntymisen estäminen (esim.  $A\beta$ -rokote) olisi toimiva hoitokeino (Tienari ym. 2010). Nähtäväksi jää, ovatko nämä lähestymistavat riittävän tehokkaita.

$A\beta$ :n aggregoituminen ja amyloidiplakit voivat alun perin laukaista neurofibrillien eli hermosäievyhytien muodostumisen, mutta tämä mekanismi on vielä epäselvä (Karren ym. 2011). Amyloidiplakkien määrä ei suoraan korreloi neurofibrillikimppujen määrän, dementian asteen eikä neuronituhon kanssa. Hermosäievyhytien määrä – toisin kuin amyloidiplakkien määrä – on suoraan verrannollinen dementian asteeseen AT:ssa (Iqbal ym. 2009). Neurofibrillien muodostuminen näyttäisi olevan keskeinen vaatimus taudin kliinisten oireiden puhkeamiselle, eikä  $A\beta$  yksin riitä aiheuttamaan oireita. Myös neuronituhon aste korreloi paremmin neurofibrillikimppujen kuin amyloidiplakkien määrän kanssa (Karren ym. 2011).

Joidenkin tutkijoiden mielestä neurofibrillipatologia on amyloidipatologiaa keskeisempi (Iqbal ym. 2009). Tätä on perusteltu monilla syillä, esim.: 1) terveilläkin ikääntyneillä ihmisillä on nähty plakkimuodostumia, mutta ilman neurofibrillivyyhtejä 2) plakkien ja

hermosäiveyyhtien määrät eivät ole suhteessa keskenään sekä 3) muissa dementiaa aiheuttavissa taupatioissa, kuten frontotemporaalisessa dementiassa ja Guam-parkinsonismissa, esiintyy neurofibrillivyyhtejä mutta ei amyloidiplakkeja. Se, miten A $\beta$  ja tau liittyvät toisiinsa, on vielä epäselvää (Ballard ym. 2011). Alkuperäinen amyloidikaskadihypoteesi olettaa, että muutokset tau:ssa ja hermosäiveyyhtien muodostuminen johtuvat toksisesta A $\beta$ :sta (Hardy 2009).

#### **4.1. Neuropatologia**

On arvioitu, että AT:iin liittyvät aivomuutokset alkavat kehittyä 20-30 vuotta ennen ensimmäisten oireiden havaitsemista (Pirttilä ja Erkinjuntti 2010). Varhaisimpien oireiden ilmaantuessa entorinaalisen kuoren toisen kerroksen soluista on hävinnyt jo 57%. Vaikka AT:iin liittyy usein elimistön surkastuminen ja painon aleneminen, todetut muutokset rajoittuvat keskushermostoon ja sielläkin pääosin isoaivokuoreen (Tienari ym. 2010). Aivojen tilavuus ja paino alenevat ja aivokammioiden tilavuus suurenee.

AT:ssa hermosoluja häviää ja vaurioituu erityisesti sisemmän ohimolohkon alueelta, synapseja katoaa, esiintyy gliosia (glia-solujen tavallista suurempi määrä), mikroglia-aktivaatiota ja neuroinflammaatiota (Lee ym. 2010, Tienari ym. 2010). Varsinkin hippokampus on erittäin haavoittuvainen neurodegeneraatiolle ja hippokampusessa tapahtuvat vauriot johtavat yleensä dementian ensioireisiin (Iqbal ja Grundke-Iqbal 2011). Tyypillisin neurokemiallinen muutos on kolinergisten ratojen tuhoutuminen vähitellen, mikä johtaa asetyylikoliinin puutukseen kolinergisissä synapseissa (Färkkilä ja Pirttilä 2011). Myös muissa herm välittäjäaineissa, kuten glutamaatti-, serotoniini- ja noradrenaliiniradoissa tapahtuu muutoksia (Budimir 2011).

AT on esimerkki hermoston retrogenesistä, sillä aivovauriot kehittyvät vastakkaisessa järjestyksessä myelinisaation muodostumiseen nähden (Pirttilä ja Erkinjuntti 2010). Aivojen kehittyessä myelinisoituvat ensin primaarinen sensomotorinen sekä oksipitaalinen kuorikerros, jonka jälkeen aivokuoren korkeammat assosiaatioalueet ja viimeiseksi limbiset alueet. AT:n aivopatologia ilmaantuu vastakkaisessa järjestyksessä; tuho iskee ensimmäisenä heikoimmin myelinisoiduille limbisille alueille, kuten hippokampuskeeseen, säästäten sensorisen ja motorisen primaarisen kuorikerroksen. Myös kognitio ja omatoimisuus heikkenevät vastaavasti; kehittyessään lapsi oppii ensin perustoiminnot (pidätyskyvyn, peseytymisen, pukeutumisen) ja AT:ssa omatoimisuus menetetään päinvastaisessa järjestyksessä (Pirttilä ja

Erkinjuntti 2010). Hyvin vaikeassa AT:ssa potilaan taitotaso voi vastata 1,5-vuotiaan lapsen tasoa.

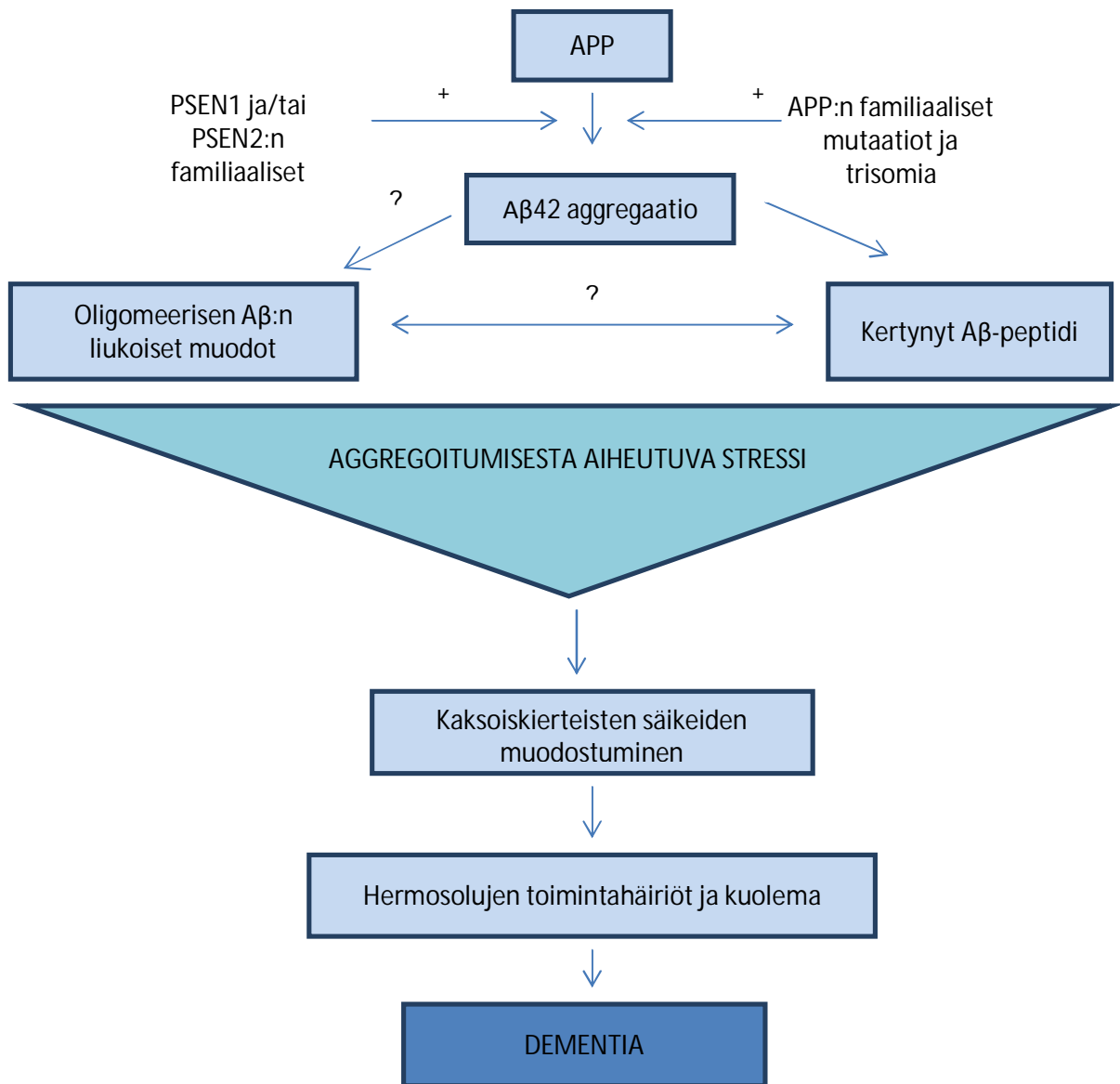
#### **4.1.1. Amyloidipatologia**

Tyypillisimmät muutokset aivoissa liittyvät amyloidiprekursoriproteiinin (APP) poikkeavaan prosessointiin (Carter ym. 2010). Erityisessä roolissa on APP:n hajoamistuotteen, amyloidi beeta-peptidin eli beeta-amyloidin ( $A\beta$ ), kertyminen aivokudokseen. Merkittävimmät kertymät nähdään aivokuoren valomikroskooppisessa tutkimuksessa ns. seniileinä plakkeina, joita on lukuisia tyyppisiä. Edellisiin seikkoihin pohjautuvaa ajatusmallia kutsutaan amyloidikaskadihypoteesiksi ja se on pitkään ollut yksi suosituimmista AT-patologian teorioista (Iqbal ym. 2009, Schaeffer ym. 2011). Kuvassa 3 on esitetty amyloidikaskadihypoteesin pääkohdat. Plakkeja on tähän saakka pidetty keskeisenä AT:n patofysiologisenä tekijänä.  $A\beta$ :n arvellaan alkavan kerääntyä aivoihin jo 10–15 vuotta ennen kliinisten oireiden alkamista (Verghese ym. 2011) Hiljattain on havaittu myös liukoisten  $A\beta$ -oligomeerien olevan yhteydessä AT-potilaiden aivojen hermosolukatoon (Schaeffer ym. 2011).

AT-potilaalla esiintyy diffuusien plakkien lisäksi myös ns. kypsiä eli neuriittiplakkeja ja joiden ytimessä on  $A\beta$ :sta muodostuneita amyloidisäikeitä ja joiden ympärillä on rappeutuneiden hermosolujen ulokkeiden (neuriittien) kehä (Tienari ym. 2010). Neuriittiplakkeihin liittyy usein myös reaktiivisia astrosyyttejä ja mikroglia-soluja tulehduksen seurauksena. Diffuuseissa plakeissa on yleensä ”pitkää” proteiinia  $A\beta_{42}$ , kun taas neuriittiplakeissa on pitkän proteiinin lisäksi myös ”lyhyttä” proteiinia  $A\beta_{40}$ . Neuriittiplakkeihin voi sitoutua muitakin proteiineja, esim. apolipoproteiini E:tä (ApoE). Pääasiassa lyhyt  $A\beta$  muodostaa amyloidisäikeitä lukinkalvon ja aivokuoren pienten verisuonten seinämiin.

Amyloidikertymät voivat ahtauttaa, jopa tukkia verisuonia ja johtaa iskeemisiin kudonvaurioihin (Tienari ym. 2010). Pahimmillaan kertymät voivat heikentää seinämää ja johtaa aivoverenvuotoihin seinän repeytyttyä. Vaikka suurin osa  $A\beta$ :stä eritetään ulos solusta,  $A\beta$ :tä voidaan muodostaa lukuisissa solunsisäisissä komponenteissa (Zhang ym. 2011).  $A\beta$  saattaa kertyä myös neuroneihin. Viime aikoina on korostettu erityisesti  $A\beta$ :n liukoisten muotojen merkitystä AT:n taustalla, sillä on havaittu, että  $A\beta$ :lla on myös fysiologisia tehtäviä (Tienari ym. 2010, Zhang ym. 2011). Vaikka ylimäärä  $A\beta$ :tä aiheuttaa häiriöitä synapsien toiminnassa ja synapsikatoa, matalat  $A\beta$ -määrät vaikuttavat positiivisesti muistin ja

neurotransmission toimintaan (Zhang ym. 2011). Tärkeimpiä A $\beta$ -peptidiä hajottavia entsyymejä ovat insuliinia hajottava entsyymi (IDE) ja neprilysiini (Tienari ym. 2010). A $\beta$  kykenee kulkemaan pitkiäkin matkoja elimistössä, ja se pääsee jopa veri-aivoesteen yli aktiivisten kuljetusmekanismien avulla.



**Kuva 3. Amyloidikaskadihypoteesi** (mukaillen Karren ym. 2011). Alzheimerin taudin patogeneesiin vaikuttavat geenimutaatiot, A $\beta$  eri muodoissaan, A $\beta$ :n aggregoituminen, neurofibrillikimput ja lopulta neuronien toimintahäiriöt ja kuolema.

Myös normaalissa vanhenemisessä alkaa aivoihin kertyä diffuuseja A $\beta$ -plakkeja, eikä plakkien määrä välttämättä korreloi demensian asteen kanssa (Iqbal ja Grundke-Iqbal 2011). Eräisiin familiaalisen AT:n muotoihin ei liity amyloidiplakkien muodostumista ollenkaan

(PSEN1:n eksonin 9 deleetio ja APP-Osaka mutaatio), mutta molempiin liittyy joko A $\beta$ 42:n tai A $\beta$ -oligomeerien lisääntyminen muodostuminen (Tienari ym. 2010).

Amyloidiplakkien merkitys on edelleen avainkysymys uusien hoitokeinojen kehittelyn kannalta (Tienari ym. 2010). On potilaita, joilla plakeista huolimatta ei ole neurologisia oireita ja on potilaita, joilla neurologiset oireet lisääntyvät vaikka plakin määrä ei enää kasva. Amyloidin kertyminen on yleensä saavuttanut huippunsa, kun AT diagnosoidaan. Yksi selitys on se, että plakkien muodostus on yksi keino rajoittaa haitallisen liukoisen A $\beta$ :n määrää. Toisaalta jo diagnosoidun AT:n kohdalla taudin eteneminen saattaa johtua amyloidin kertymistä seuraavista prosesseista kuten neuroinflammaatio, oksidatiivinen stressi, hermosolujen energia-aineenvaihdunnan häiriöt, hermosäievyhtien muodostuminen ja hermopäätteiden rakenteelliset vauriot.

#### **4.1.2. Neurofibrillipatologia ja tau-proteiini**

Hermosäievyhdet ovat hermosolujen sisäisiä epänormaaleja säiekimppuja, joita voi ilmetä AT:n lisäksi myös muissa hermoston rappeuma-, aineenvaihdunta-, ja infektiosairauksissa (Tienari ym. 2010). Ne muodostuvat kahdesta toistensa ympärille kiertyneestä rihmasta ("paired helical filaments") (Schaeffer ym. 2011). Tämän kaksoiskierteen säikeet koostuvat pääosin hyperfosforyloidusta tau-proteiinista, joka on tärkeä hermosolujen mikrotubulusten toiminnassa.

Tau on MAP-proteiini (microtubule associated protein) (Iqbal ym. 2009). Normaali tau-proteiini sitoutuu mikrotubuluksiin stabiloiden niiden rakennetta, kun taas hyperfosforyloitunut tau ei pysty kunnolla sitoutumaan mikrotubuluksiin (Iqbal ym. 2009, Schaeffer ym. 2011). Hyperfosforyloitunut tau kertyy hermosoluun ja polymerisoituu vaikeasti hajoaviksi kaksoiskierteisiksi säikeiksi. Hyperfosforyloitunut tau menettää biologisen aktiivisuutensa, tulee resistentiksi hajoamiselle ja käy läpi konformaation muutoksen, joka tekee siitä liukenemattoman ja herkästi aggregoituvan (Leoni 2011). Mikrotubulusten toimintahäiriö vahingoittaa hermosoluja, jotka lopulta kuolevat. Tämä johtaa aivoatrofiaan ja ongelmiin muistin ja muiden kognitiivisten toimintojen toiminnassa (Schaeffer ym. 2011).

Neurofibrillit ovat ominaisia lähinnä ihmisille, sillä niitä ei ole juuri löydetty iäkkäiden ja kognitiivisista häiriöistä kärsivien eläinten aivoista (Iqbal ym. 2009). AT-potilaiden aivoissa on huomattavasti suurempia konsentraatioita sekä normaalia että hyperfosforyloitunutta tau-proteiinia (Leoni 2011). Tau-patologian arvellaan olevan seurausta A $\beta$ -patologiasta (Karren

ym. 2011). Neurofibrillikimput voivat jo itsessään aiheuttaa neuronikatoa ja tau:n määrän väheneminen voi lievittää A $\beta$ :sta aiheutuvia käytös- ja muita oireita.

## 4.2. Geenien vaikutus

Yksittäisten riskigeenien tunnistaminen on haasteellista, sillä huomattavasti suurempi vaikutus on tietyillä geeni- ja alleeliyhdistelmillä (Ballard ym. 2011). Taulukossa 6 on kuvattu AT:iin liittyvät tunnetuimmat geenit, niiden kromosomiluku, alkamisikä sekä yleisyys perinnöllisistä ja kaikista AT-tapauksista.

**Taulukko 6. Alzheimerin tautiin liittyvät tärkeimmät tunnetut geenit** (Lambert ym. 2009, Lehtovirta 2010, Ballard ym. 2011) \* tarkoittaa familiaalista geeniä

Tärkeimmät geenit				
Geeni	Kromosomi	Alkamisikä	Yleisyys perinnöllisistä	Yleisyys kaikista
APP*	21	40–65	< 1 %	< 0,1 %
PS-1*	14	28–62	50 %	1-2 %
PS-2*	1	40–85	< 1 %	< 0,1 %
ApoE	19	> 60	?	40 %

### 4.2.1. Amyloidiprekursoriproteiini (APP)

APP on glykoproteiini, joka koostuu 395-770:sta aminohaposta (Budimir 2011). APP:ssa on kolme osaa: ekstrasellulaarinen N-terminaali, hydrofobinen transmembraanialue ja sytoplasmisen C-terminaali. Se voi esiintyä sekä kalvo- että liukoisena proteiinina (Tienari ym. 2011). APP:tä on kaikissa kudoksissa ja se sijaitsee kalvoproteiinina sekä solun pinnassa että solun sisällä endosomeissa, Golgin laitteessa ja solulimakalvostossa. Liukoisena APP esiintyy veressä ja likvorissa.

APP sijaitsee geenissä 21 ja sillä on 3 mahdollista muotoa: APP695 APP751 ja APP770 (Zhang ym. 2011). Kaksi viimeistä muotoa esiintyy lähes kaikissa kudoksissa ja ensimmäinen muoto lähinnä neuroneissa. APP:n fysiologinen funktio ei ole vielä selvillä, mutta sen arvellaan osallistuvan moniin säätelytoimintoihin kuten neuriittien kasvuun, synaptogeneesiin, neuronien proteiiniliikenteeseen aksoneja pitkin, transmembraanisten signaalien välittämiseen, soluadheesioon ja kalsiummetaboliaan. APP-geenistä on löydetty lukuisia mutaatioita ja mutaation sijainti näyttää ratkaisevan potilaan taudinkuvan kehityksen (Tienari ym. 2010). Familiaalinen AT syntyy erityisesti silloin, kun mutaatio on juuri ennen

tai jälkeen A $\beta$ -sekvenssin. Mutaatio itse A $\beta$ -alueella johtaa usein amyloidiangiopatiaan ja aivoverenvuorotaipumukseen, johon saattaa liittyä lisäksi dementiaa.

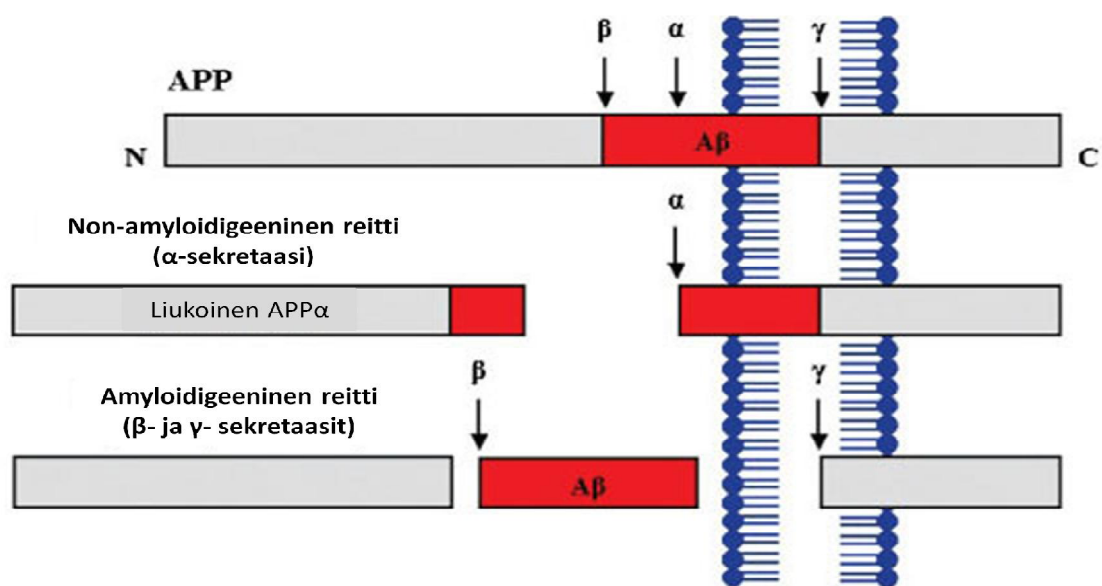
APP:n pilkkoutumisreitti on keskeinen AT:n patologian kannalta (Schaeffer ym. 2011). APP voi pilkkoutua ainakin kolmen eri entsyymien;  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ - sekretaasin, avulla. Kuvissa 4A ja 4B on kuvattu näitä pilkkoutumisreittejä.  $\alpha$ -sekretaasi-reitti (non-amyloidogeeninen reitti) estää A $\beta$ :n syntymisen (Carter ym. 2010). APP pilkkoutuu A $\beta$ :n keskivaiheilta, jolloin muodostuu solusta eritettävä sAPP $\alpha$ . Liukoisella sAPP $\alpha$ :lla on mm. neuroprotektiivisiä vaikutuksia ja sen on havaittu osallistuvan keskushermoston aikaisen vaiheen kehitykseen ja säätelevän kantasolujen jakautumista (Schaeffer ym. 2011, Zhang ym. 2011). Hiirikokeissa on myös saatu viitteitä, että pääasiassa sAPP $\alpha$  vastaa APP:n fysiologisista toiminnoista (Zhang ym. 2011).

A $\beta$ :aa muodostavan reitin (amyloidogeeninen reitti) aloittaa  $\beta$ -sekretaasi, joka pilkkoo APP:n N-terminaalipäästä (Carter ym. 2010, Lee ym. 2010, Zhang ym. 2011). Ensisijaisena  $\beta$ -sekretaasina toimii BACE1, mutta myös BACE2:lla voi olla jonkinlaista merkitystä. BACE1:n toiminnan seurauksena syntyy liukoinen (sekretorinen) sAPP $\beta$ , joka vapautuu solunulkoiseen tilaan. sAPP $\beta$ :n on havaittu olevan yhteydessä mm. aksonivaurioihin ja neuronituhoon (Zhang ym. 2011). BACE1:n aktiivisuuden määrän on arveltu olevan APP:n syntynopeutta rajoittava tekijä.

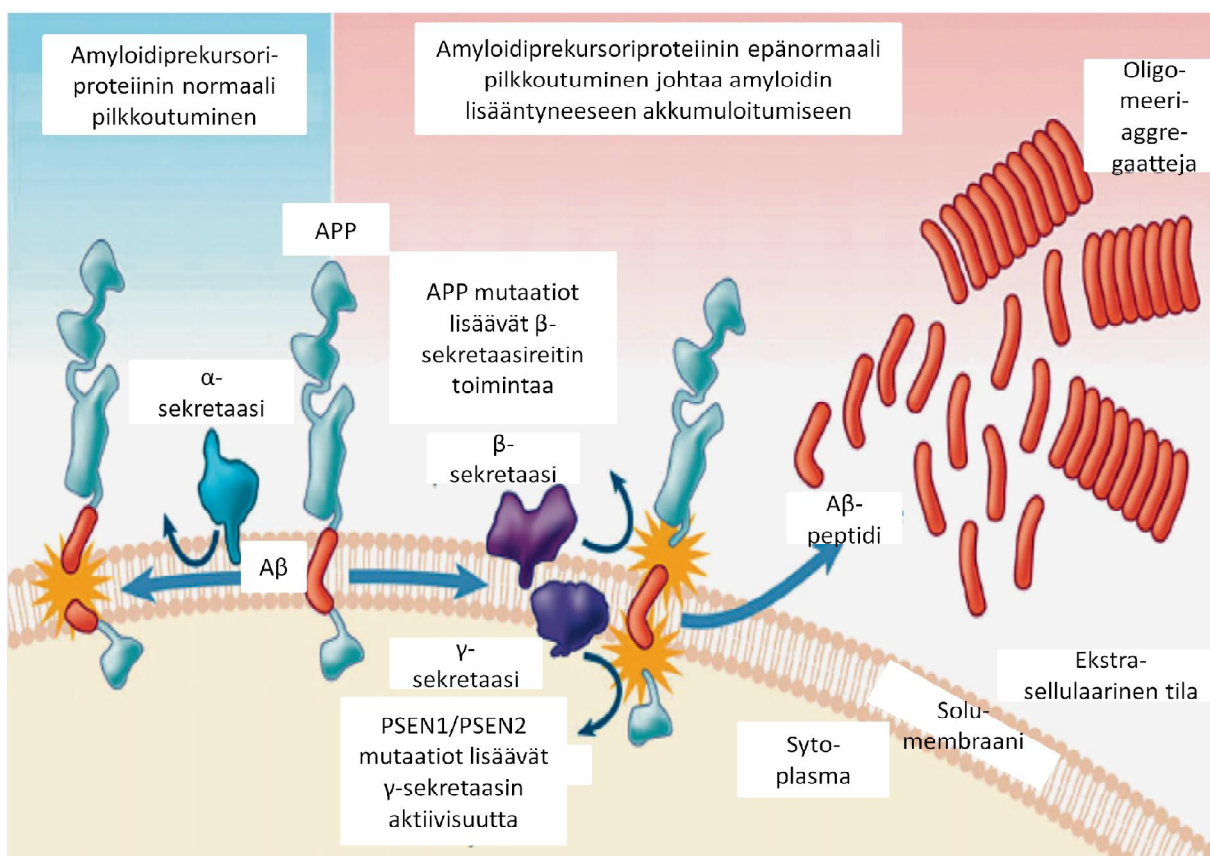
$\gamma$ -sekretaasi jatkaa APP:n pilkkomista edelleen, jolloin syntyy joko A $\beta$ 40 tai A $\beta$ 42;  $\gamma$ -sekretaasi siis säätelee A $\beta$ 40:n ja A $\beta$ 42:n suhdetta (Carter ym. 2010). Näin syntyy 40 tai 42 aminohappoa pitkä A $\beta$ -peptidi, jota esiintyy liukoisena mm. veressä ja virtsassa (Tienari ym. 2010).  $\gamma$ -sekretaasi pilkkoo muitakin tärkeitä transmembraaniproteiineja, kuten Notch- ja Delta-proteiineja (Small ym. 2010, Zhang ym. 2011). Tästä johtuen  $\gamma$ -sekretaasi-inhibiittorit saattavat aiheuttaa toksisuutta ja häiritä tarpeellisia signaalireittejä.

AT:n perustutkimuksessa on painotettu paljon A $\beta$ :n biologisia vaikutuksia (Tienari ym. 2010). A $\beta$ :n lisäksi myös muilla pilkkoutumistuotteilla, kuten liukoisella APP:llä sekä APP:n solunsisäisillä fragmenteilla, on havaittu yhteyttä solukuolemaan johtaviin mekanismeihin. Tällä hetkellä tutkijoita kiinnostaa erityisesti, mitkä A $\beta$ :n lajit (esim. A $\beta$ 40, A $\beta$ 42) ja muodot (oligomeerit, sakkaumat) ovat neurotoksisimpia (Schaeffer ym. 2011).





**Kuva 4A. APP:n pilkkoutumisreitit  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasien avulla** (mukaiillen Schaeffer ym. 2011).  $\alpha$ -sekretaasireitti on non-amyloidogeeninen eli ei amyloidia tuottava, kun taas  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasireitit ovat amyloidogeenisiä eli amyloidia tuottavia reittejä.



**Kuva 4B. APP:n pilkkoutumisreitit  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasien avulla** (mukaiillen McNaull ym. 2010).  $\alpha$ -sekretaasireitti on non-amyloidogeeninen eli ei amyloidia tuottava, kun taas  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasireitit ovat amyloidogeenisiä eli amyloidia tuottavia reittejä. Kuvassa näkyy myös A $\beta$ :n aggregoituminen erityisen toksiseksi oligomeereiksi.

#### **4.2.2. Preseniili-1 ja -2 (PSEN-1 ja PSEN-2)**

Preseniilit toimivat  $\gamma$ -sekretaasin katalyyttisenä komponenttina (Carter ym. 2010, Small ym. 2010). PSEN-1 geenistä on löydetty jo yli 100 ja PSEN-2 geenistä 11 erilaista familiaaliseen AT:iin liittyvää mutaatiota (Small ym. 2010). Vaikka ne ovat syynä vain 5%:iin AT-tapauksista, PSEN-1 ja -2 ovat olleet keskeisiä taudin ymmärtämisen kannalta (Ballard ym. 2011). PSEN-1-mutaatiot johtavat nuorella iällä alkavaan AT:iin, joista nuorin tapaus lienee 29-vuotias potilas (Tienari ym. 2010). PSEN-2-mutaatiot johtavat sairastumiseen myöhemmin; noin 50–60-vuotiaana, joskus harvoin vasta yli 80-vuotiaana. Suurin osa näistä mutaatioista aikaansaa A $\beta$ 42-muodon lisääntymisen (Carter ym. 2010).

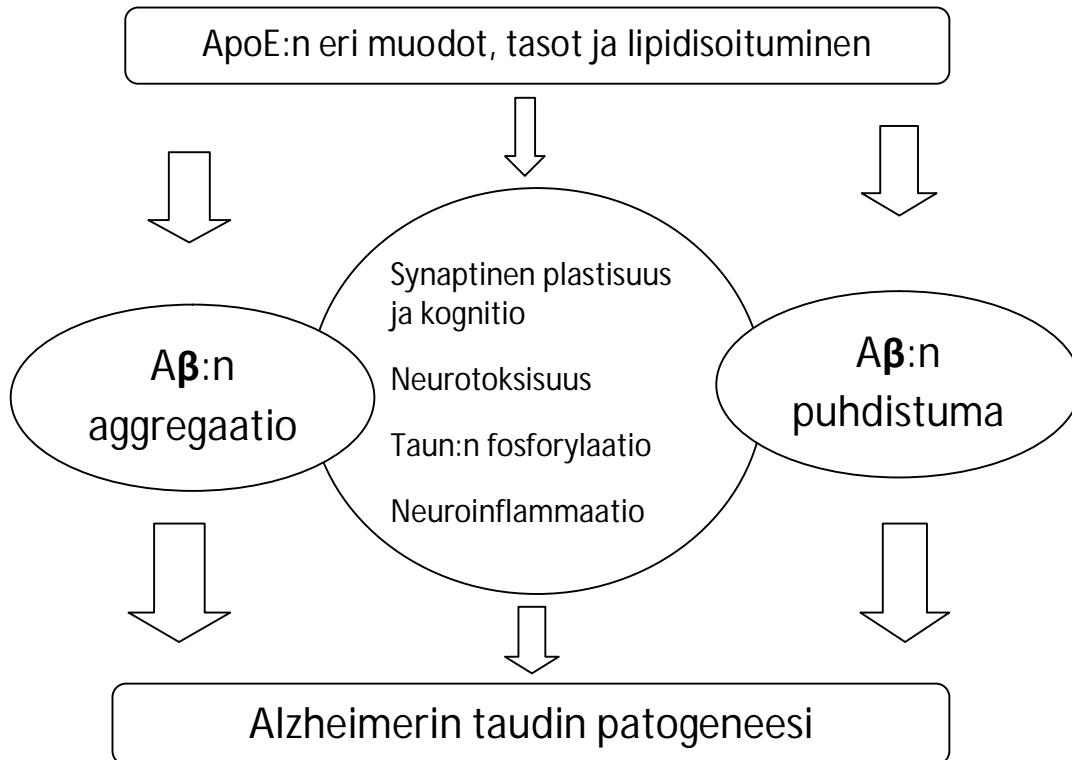
Preseniilit ovat ns. serpentiinikalvoproteiineja (Tienari ym. 2010). Niiden toiminnan on osoitettu liittyvän kudosten erilaistumiseen, kudusrakenteen kehitykseen sekä apoptoottisen solukuoleman säätelyyn. PSEN-proteiineilla on yhteys APP:n pilkkoutumiseen, sillä ne ovat osa  $\gamma$ -sekretaasin muodostavaa proteiinikompleksia (Zhang ym. 2011). PSEN-proteiinin on pilkkouduttava kahdeksi alayksiköksi, jotta  $\gamma$ -sekretaasi voisi aktivoitua (Tienari ym. 2010). PSEN-1-mutaatiot johtavat todennäköisesti A $\beta$ :n tuotannon ja tau:n epänormaalin hyperfosforyloitumisen lisääntymiseen.

#### **4.2.3. Apolipoproteiini E**

Apolipoproteiini E (ApoE) on polymorfinen, liukoinen 299:n aminohapon proteiini, jota ilmenee lähes kaikissa kudoksissa, eniten maksassa ja aivoissa (Verghese ym. 2011). ApoE:n alleeli  $\epsilon$ 4, yhdessä korkean iän ja keski-iän hyperkolesterolemian kanssa, on sporadisen AT:n merkittävin geneettinen riskitekijä (Kim ym. 2009, Leoni 2011). ApoE osallistuu mm. kolesterolin kuljetukseen ja lipoproteiinien metaboliaan sekä vaurion seurauksena käynnistyviin keskushermoston solujen korjausmekanismeihin (Lehtovirta 2010, Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Aivoissa ApoE:tä tuottavat eniten astrosyytit, jonkin verran mikroglia ja tietyissä olosuhteissa myös neuronit (Kim ym. 2009, Tienari ym. 2010, Verghese ym. 2011). ApoE ei läpäise veri-aivoestettä. ApoE sitoutuu A $\beta$ :aan ja erityisesti Apo $\epsilon$ 4 edesauttaa A $\beta$ :n sakkautumista ja amyloidiplakkien muodostumista; ApoE:tä onkin löydetty AT-potilaiden plakeista suuria määriä (Kim ym. 2009, Leoni 2011).

ApoE:n on arveltu olevan yhteydessä lukuisiin sairauksiin, kuten aivoinfarkti, vaskulaarinen dementia, multippeliskleroosi, amyotrofinen lateraaliskleroosi sekä Parkinsonin tauti (Verghese ym. 2011). Apo $\epsilon$ 4 osallistuu todennäköisesti lukuisiin AT:n patologiassa keskeisiin tapahtumiin, kuten 1) A $\beta$ :n muodostumiseen, fibrillisaatioon ja akkumulaatioon 2) tau:n

aggregaatioon ja hyperfosforylaatioon 3) aivojen kolesterolimetaboliaan sekä 4) neurodegeneraatioon ja -inflammaatioon (Leoni 2011, Verghese ym. 2011). Kuvassa 5 on tiivistetty ApoE:n vaikutukset AT:n patologiaan.



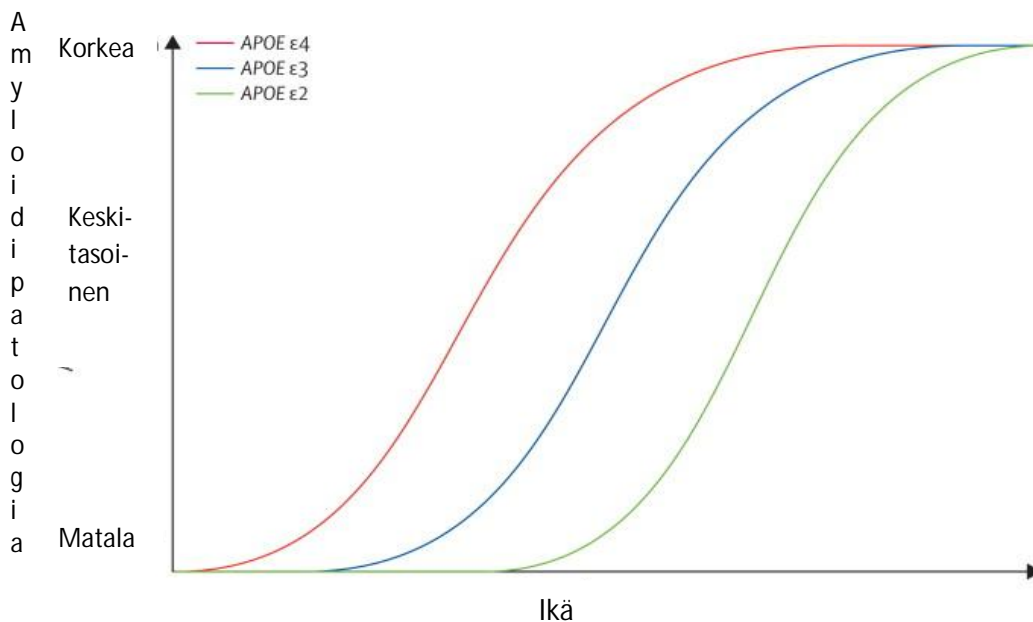
**Kuva 5. ApoE:n patogeeniset mekanismit Alzheimerin taudissa** (mukaan Kim. ym. 2009)

ApoE:llä on kolme alleelia:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  ja  $\epsilon 4$ , joiden esiintyvyydet ovat 8 %, 77 % ja 15 %, sekä kuusi erilaista fenotyyppiä (Lehtovirta 2010, Leoni 2011). Sairastumisriski kasvaa seuraavassa järjestyksessä:  $\epsilon 2/\epsilon 3 < \epsilon 2/\epsilon 4 = \epsilon 3/\epsilon 3 < \epsilon 3/\epsilon 4 < \epsilon 4/\epsilon 4$  (Tienari ym. 2010). Sama genotyyppien hierarkia liittyy myös seerumin kolesterolitason ja ApoE:n väliseen yhteyteen siten, että  $\epsilon 4/\epsilon 4$  liittyy korkeimpiin kolesterolitaseihin. Kolesterolitason ja ApoE:n yhdistäväksi tekijäksi on spekuloitu solujen lipidikuljetus- ja regeneraatiokapasiteettia (Apo $\epsilon 4$  on vähemmän tehokas lipidikuljettaja) sekä ApoE:n taipumusta sitoutua A $\beta$ :aan ja edistää sen polymerisoitumista. On mahdollista, että vaste AT:n hoidolle riippuu ApoE:n genotyypistä (Verghese ym. 2011).

ApoE:n  $\epsilon 4$ -alleeli lisää AT:hen sairastumisen riskiä moninkertaisesti (Kim ym. 2009) Yhden  $\epsilon 4$ -alleelin on arvioitu lisäävän sporadisen AT:n sairastumisriski kolminkertaiseksi ja kahden  $\epsilon 4$ -alleelin jopa 12-kertaiseksi (Verghese ym. 2011) ApoE  $\epsilon 4$ -alleelin arvellaan aikaistavan

AT:n alkamisikää noin 10–20 vuodella, mutta ei juuri vaikuttavan taudinkulkuun (Karren ym. 2011, Verghese ym. 2011). Riskivaikutus on suurin 60–70-vuotiailla henkilöillä (Erkinjuntti ym. 2006). Kuva 6 kertoo eri alleelien vaikutuksesta AT:n alkamisikään. ApoE $\epsilon$ 4 ei ole ainoa ApoE-geeniin liittyvä AT:lle altistava tekijä, vaan on löydetty ApoE-geenin polymorfeja, jotka altistavat AT:lle  $\epsilon$ 4:stä riippumatta, esim. ApoA-I, CLU-geeni (ApoJ) ja CR1-geeni (Kim. ym 2009, Lambert ym. 2009, Tienari ym. 2010).

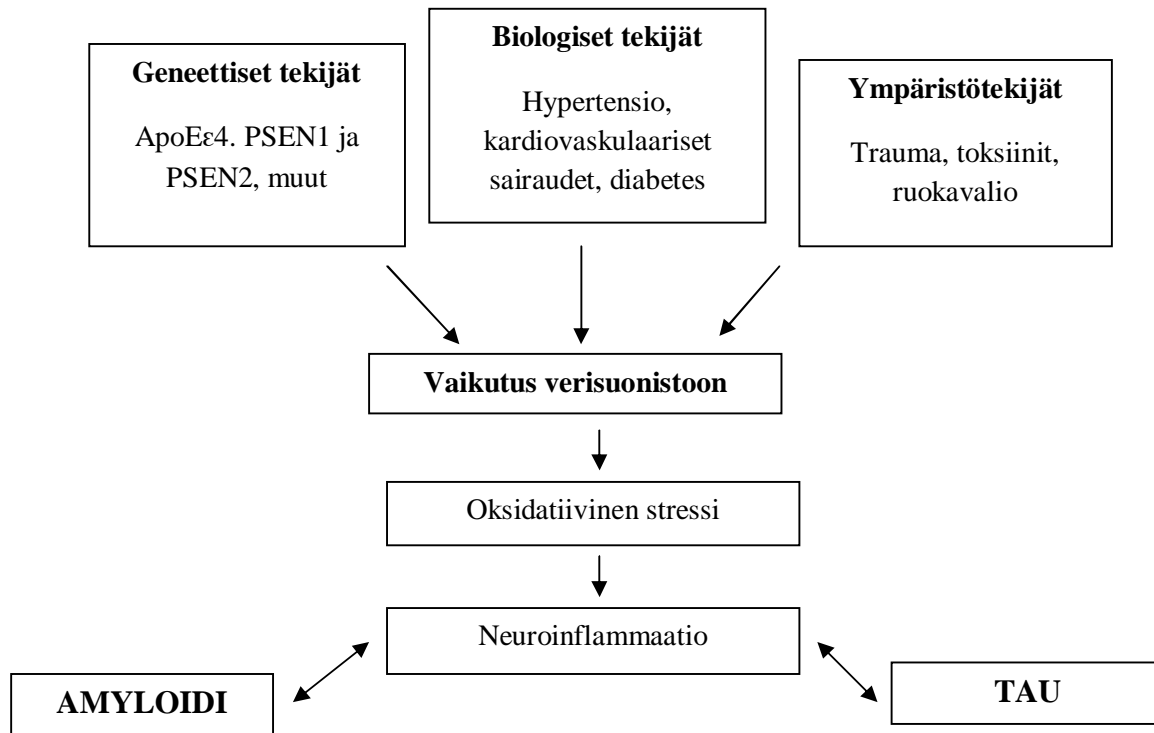
ApoE:lla voi olla myös jonkinlainen neuroprotektiivinen rooli: se sitoutuu neuronien mikrotubuluksiin ja sen arvellaan stabiloivan niitä sekä edesauttavan aksonien ja dendriittien toimintaa ja kehitystä (Tienari ym. 2010). Kriittinen, mutta yhä ratkaisematon kysymys on, aiheuttaako ApoE  $\epsilon$ 4-alleeli AT:n oireita lisääntyneen toksisuuden, vähentyneiden suojausmekanismien, vai molempien yhdistelmän kautta (Kim ym. 2009). Joissakin etnisissä ryhmissä ApoE $\epsilon$ 4:llä on ollut heikompi vaikutus tai ei vaikutusta ollenkaan AT:n sairastumisriskiin (Kim ym. 2009). Eri etnisissä ryhmissä eri geeneillä ja ympäristötekijöillä on siis kenties toisenlainen vaikutus AT:n syntyyn.



**Kuva 6. Apolipoproteiini E:n eri alleelien vaikutus amyloidiin liittyvien patologisten muutosten alkamisikään Alzheimerin taudissa** (mukaiillen Verghese ym. 2011). ApoE $\epsilon$ 4 aikaistaa AT:n alkamisikää ja ApoE $\epsilon$ 2 saattaa suojata aikaiselta alkamiselta.

### 4.3. Keskeisimmät myötävaikuttavat tekijät

AT:n patogeneesi on riippuvainen monista eri tekijöistä ja lukuisat seikat voivat myötävaikuttaa AT:n syntyyn. (McNaull ym. 2010). Kuvassa 7 on esitelty joitain näistä tekijöistä.



**Kuva 7. Alzheimerin taudin patologian mahdollisia mekanismeja** (mukaiillen McNaull tm. 2010).

#### 4.3.1. Inflammatoriset tekijät

Neuroinflammaatio on merkittävässä roolissa useiden neurodegeneratiivisten tautien, erityisesti AT:n synnyssä, ja sitä voidaan pitää yhtenä kolmesta tärkeimmästä AT:n patologisesta tunnusmerkistä A $\beta$ -plakkien ja neurofibrillikimppujen lisäksi (Lee ym. 2010, McNaull ym. 2010). AT-potilaiden aivoissa on havaittu tulehdusreaktioita; mm. kohonneita sytokiini- ja kemokiiniarvoja sekä aktivoitunutta mikrogliaa tulehtuneilla alueilla (Lee ym. 2010). Mikroglia on neuroneja suojaavaa ja tukevaa kudosta, mutta aktivoituessaan se voi olla neurotoksista. Neuroinflammaation on havaittu lisäävän A $\beta$ :n ja neurofibrillikimppujen muodostumista sekä aggregoitumista (McNaull ym. 2010).

Amyloidiplakit kykenevät aktivoimaan mikrogliaa, mutta on epäselvää, onko mikrogliaan aktivoituminen amyloidiplakkien ympärillä haitallista vai hyödyllistä AT:n etenemisen kannalta (Tienari ym. 2010). Seniilien plakkien on havaittu aktivoivan myös astrozyyttejä, joita on usein rykelminä A $\beta$  plakkien ympärillä (Lee ym. 2010, McNaull ym. 2010). Myös

neuronien itse on huomattu tuottavat neuroinflammatorisia tuotteita AT:ssa, vaikka perinteisesti näiden on uskottu olevan vain passiivisia ”sivustakatsojia” neuroinflammaatiassa.

Mikroglialla on kyky fagosytoida diffuuseissa plakeissa olevaa A $\beta$ :aa, mutta ei todennäköisesti täysin kehittyneessä seniileissä plakeissa olevaa A $\beta$ :aa (Tienari ym. 2010). Hiirikokeissa on nähty, että A $\beta$ -vasta-aine tehostaa mikroglial fagosytoosia ja voi johtaa jopa jo syntyneiden amyloidiplakkien häviämiseen hiirten aivoista (Rafii ja Aisen 2009). On spekuloitu, että mikroglial fagosyointikyky saattaa heiketä iän myötä, ja siksi kaikkea plakeiksi kertyvää A $\beta$ :ta ei voida poistaa.

Epidemiologisen näytön mukaan eräät NSAID-lääkkeet (non-steroidal anti-inflammatory drugs) (mm. asetyylisalisyylihappo+NSAID, naprokseeni, indometasiini) inhiboivat A $\beta$ :toksisuutta ja vähentävän AT:n esiintyvyyttä (Lee ym. 2010). Tästä huolimatta NSAID:n AT:ta ehkäisevää vaikutusta ei ole pystytty todistamaan, minkä on arveltu johtuneen mm. AT:n erilaisesta etenemisestä taudin eri vaiheissa, vääristä annoksista tai puutteellisesta keskushermostopenetraatiosta (McNaull ym. 2010).

Tulehduskipulääkkeiden on havaittu vähentävän amyloidin tuotantoa muuntelemalla suoraan  $\gamma$ -sekretaasin toimintaa ja välillisesti vähentämällä  $\beta$ -sekretaasin määrää (Tienari ym. 2010). NSAID-lääkkeet estävät COX-1 ja COX-2 entsyymien toimintaa, ja COX-2 aktiivisuuden on havaittu liittyvän A $\beta$ :n akkumuloitumiseen ja APP:n prosessointiin (Lee ym. 2010, McNaull ym. 2010). Lisäksi COX-inhibiittorit ovat kyenneet laskemaan A $\beta$ 42 määrää (Grammas 2011). On arveltu, että NSAID-käytön aloittaminen keski-iässä suojaa enemmän AT:lta kuin aloittaminen vanhempana, sillä nuorempana ei ole vielä kehittynyt huomattavasti amyloidiplakkeja ja neurofibrillivyyhtejä (Potter 2010).

#### **4.3.2. Kardio- ja neurovaskulaariset tekijät**

Ateroskleroosi, hypertensio, aivohalvaus, iskeemiset kohtaukset, kohonnut kolesteroli, metabolinen oireyhtymä, hyperlipidemia, lihavuus, diabetes ja kohonneet homokysteiinipitoisuudet ovat kaikki AT:n riskitekijöitä (Pasinetti ja Eberstein 2008, Grammas 2011). Myös elämäntapatekijät, erityisesti ruokavalio, vaikuttavat AT:iin. Metabolinen syndrooma ja lihavuus voivat jopa nelinkertaistaa AT:n riskin. Ruokahalua säätelevän leptiini-hormonin on havaittu vähentävän  $\beta$ -sekretaasin toimintaa ja hiirimalleissa leptiinin kroonisen annostelun on havaittu vähentävän aivojen A $\beta$ :n määrää. AT:n puhkeamisen myöhäistäminen viidellä vuodella voi vähentää sen esiintyvyyden jopa puoleen.

Iskeemiset tapahtumat aivoissa alentavat dementian puhkeamisen kynnystä ja voivat lisätä AT:n patologisia muutoksia sekä amyloidin kertymistä aivoihin (Tienari ym. 2010). Koe-eläimille aiheutettu akuutti aivoiskemia johti noin viiden vuorokauden mittaiseen lisäykseen APP:n määrässä ja lisäsi A $\beta$ :n muodostumista. Iskemia lisää myös  $\beta$ -sekretaasin määrää ja täten A $\beta$ :n tuotantoa. Amyloidin muodostus voi osaltaan heikentää aivoverenkiertoa. Lisäksi AT-potilailta on löydetty lukuisia rakenteellisia ja toiminnallisia mikroaivoverenkiertoon liittyviä häiriöitä (Grammas 2011). Riittämätön verenkierto voi johtaa kohonneeseen oksidatiiviseen stressiin ja sitä kautta solutuhon ja neuronien toiminnan häiriöihin (McNaull ym. 2010).

Aivojen perfuusiokyky on alentunut AT:ssa (Grammas 2011). Hypoksian tiedetään stimuloivan angiogeneesiä, ja lisääntyneen angiogeneesin arvellaankin olevan yksi AT:n piirre. Epidemiologisista tutkimuksista voi päätellä, että eräät angiogeneesiä estävät lääkeaineet, kuten talidomidi ja statiinit, saattavat olla hyödyllisiä myös AT:n hoidossa. Endoteelisolut ovat inflammaation ja angiogeneesin keskeisiä säätelijöitä. AT-potilaiden aivoissa vaurioituneet endoteelisolut vapauttavat neuroneille toksisia aineita ja aivovauriossa neuronit altistuvat mm. korkeille trombiinipitoisuuksille. Trombiini aiheuttaa nopeaa tau-proteiinin aggregaatiota sekä trombiinilla on kyky stimuloida APP:n tuotantoa ja pilkkomista.

#### **4.3.3. Lipidiaineenvaihdunta**

Alois Alzheimer kuvasi alun perin AT:n kolmannen patologisen tunnusmerkin, ns. lipidijyväset tai rasvainklusiot, jotka ovat tutkijoilta jääneet pitkään huomioitta (Di Paolo ja Kim 2011). Hyperkolesterolemia on eräs AT:n riskitekijä (Hartmann ym. 2007). Kolesterolin ja AT:n yhteys ei ole yllättävä, sillä 25% koko elimistön kolesterolista sijaitsee aivoissa, jossa sillä on merkittävä rooli hermosolukalvon ja myeliinitupen osana (Tienari ym. 2010). AT:n riskitekijä ApoE on lipoproteiini, joka on yhteydessä lipidiaineenvaihduntaan neuroneissa ja astrosyyteissä (Hartmann ym. 2007, Di Paolo ja Kim 2011).

Kolesterolilla saattaa olla suora yhteys AT:n patogeneesiin (Di Paolo ja Kim 2011). Lipidit säätelevät esim. APP:n, BACE1:n ja preseniliinien aktiivisuutta sekä lipidit saattavat suoraan säädellä A $\beta$ :n ja luultavasti myös tau:n toksisuutta. Kolesterolin edistää  $\gamma$ -sekretaasivälitteistä A $\beta$ :n tuotantoa (Hartmann ym. 2007). Vapaan kolesterolin ja kolesteroliestereiden välinen tasapaino saattaa säädellä amyloidigeneesiä, mutta mekanismi on vielä epäselvä (Di Paolo ja Kim 2011). Hyvän kolesterolin eli HDL-kolesterolin määrän arvellaan suojaavan AT:lta (Reitz ym. 2010). Riski sairastua AT:iin on havaittu noin 60% pienemmäksi henkilöillä,

joiden HDL-kolesterolin pitoisuus oli yli 1,4 mmol/l, kuin jos pitoisuus oli vähäisempi. Kolesterolin lisäksi on tutkittu sfingolipidejä sekä gangliosidejä, mutta näiden tekijöiden vaikutuksesta AT:ssa ei ole vielä täysin tietoa (Tienari ym. 2010).

Hermostossa esiintyy runsaasti monityydyttymättömiä rasvahappoja (Hartmann ym. 2007). AT-potilaiden aivoista on löydetty alentuneita DHA-pitoisuuksia erityisesti taudin eniten vaurioittamissa ohimolohkon osissa (Tienari ym. 2010). DHA eli dokosaheksaanihappo on omega-3 ryhmän monityydyttymätön rasvahappo, jota aivot eivät kykene syntetisoimaan itse, vaan se on saatava ravinnosta. Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että runsas kalan syönti näyttää suojaavan AT:lta. Soluviljelykokeissa DHA:n on osoitettu laskevan A $\beta$ :n tuotantoa mm. vähentämällä sekä  $\beta$ - että  $\gamma$ -sekretaasin toimintaa ja lisäämällä  $\alpha$ -sekretaasin toimintaa (Di Paolo ja Kim 2011). Hiirikokeissa ravinnon DHA-lisän on havaittu jonkin verran vähentävän A $\beta$ 42 määrää sekä amyloidin kertymistä aivoihin (Hartmann ym. 2007).

#### **4.3.4. Insuliini ja sokeriaineenvaihdunta**

AT:n ja tyyppin 2 diabeteksen (T2D) patogeenisten tekijöiden välillä on havaittu yhtäläisyyksiä ja sairaudet esiintyvät usein yhdessä (Zhao ja Townsend 2009). T2D:n arvellaan lisäävän AT:n riskiä 3-4-kertaiseksi (Pasinetti ja Eberstein 2008). Vaikka aivojen paino on vain 2% koko kehon painosta, aivot käyttävät 18–30% koko kehon glukoosista, minkä vuoksi häiriöt sokeriaineenvaihdunnassa voivat olla hyvin haitallisia aivoille ja vakava krooninen hypoglykemia voi johtaa pysyvään aivovaurioon sekä älylliseen kehitysvammaisuuteen (Zhao ja Townsted 2009).

AT:n patofysiologia liittyy läheisesti insuliinivälitteiseen signaalivälitykseen mm. IDE- ja GSK-3-entsyymien kautta (Tienari ym. 2010). Toinen merkittävästä A $\beta$ :aa hajottavista entsyymeistä on ainoa tunnettu insuliinia hajottava entsyymi, insulin-degrading enzyme (IDE). Insuliinireseptorin aktivaatio johtaa kinaasien aktivaatioketjuun, joista viimeinen on glykogeenisyntetaasikinaasi 3 (GSK-3), joka lihas- ja maksasoluissa ohjaa soluun insuliinivälitteisesti otetun glukoosin varastoitumista glykogeeniksi. GSK-3 $\alpha$  säätelee suoraan  $\gamma$ -sekretaasia ja sitä kautta vaikuttaa A $\beta$ :n tuotantoon. GSK-3 $\beta$  on tärkein mikrotubulusten tau-proteiinia fosforyloiva entsyymi, ja sen yli-ilmentyminen hiirillä johtaa taun hyperfosforylatoon ja lopulta hermosäievyhtien syntymiseen. Lisäksi GSK-3 $\beta$  vaikuttaa hermosolun synapsien muodostumiseen ja muistijäljen syntyyn. Vaikka hermosolut eivät tarvitse insuliinia saadakseen soluun glukoosia eivätkä ne varastoi glykogeenia, hermosoluilla on silti insuliinireseptoreja.



Myös insuliiniresistenssi on yhteydessä AT:iin (Pasinetti ja Eberstein 2008, Zhao ja Townsend 2009). Toksiset A $\beta$ -oligomeerien saattaavat aiheuttaa suoraan insuliiniresistenssiä (Zhao ja Townsend 2009). Plasman insuliinipitoisuus on kohonnut ja insuliinivälitteisten reittien toiminta on heikentynyt. Insuliiniresistenssi ja amyloidin muodostuminen aiheuttavat patologisen noidankehän, jossa ne vuorovaikuttavat keskenään ja edistävät toistensa toksisia vaikutuksia. Tutkijat ovatkin ehdottaneet, että AT:a voisi kutsua tyypin 3 diabetekseksi. AT:n hoito insuliinilla tai insuliiniherkistäjällä on vähentänyt A $\beta$ :n määrää ja parantanut muistisuorituksia.

#### **4.3.5. Oksidatiivinen stressi ja mitokondrioiden toimintahäiriö**

Lisääntynyt oksidatiivinen stressi on yksi ensimmäisistä sporadisen AT:n patologisista muutoksista (McNaull ym. 2010). Oksidatiivisia soluvaurioita esiintyy, kun reaktiivisten happiradikaalien (reactive oxygen species, ROS) tuotanto on lisääntynyt ja aivojen kyky korjata aiheutuneet soluvauriot on heikentynyt (Lee ym. 2010). Epätasapaino voi johtua esim. ikääntymisestä, aivohalvauksesta, hypoglykemiasta, traumasta tai toksiineista. Oksidatiivinen stressi voi johtaa mikroglia-aktivaatioon ja siten vahingoittaa verisuonia ja lisätä ROS-tuotantoa (McNaull ym. 2010).

Oksidatiivisen stressin on havaittu lisäävän APP:n määrää aivoissa ja A $\beta$ :n tuotantoa (Lee ym. 2010). Oksidatiivinen stressi lisääntyy A $\beta$ :n vaikutuksesta. Mitokondrioilla saattaa olla keskeinen osa näissä toiminnoissa, sillä mitokondriot ovat ROS:n pääasiallinen muodostumispaikka. PET-kuvista voi havaita, että AT-potilaiden aivokuoren, erityisesti pääläenlohkon, aineenvaihdunta on hidastunut (Tienari ym. 2010). Lisäksi AT-potilailla sekä APP-, PSEN-, ja tau- mutaatioita ilmentävillä siirtogeenisillä hiirillä on aivoissaan vähemmän mitokondrioiden energiantuotantoon liittyviä tekijöitä.

APP kertyy mitokondrioiden kuljetuskanaviin ja A $\beta$  saa aikaan mitokondrion toimintahäiriöitä (Tienari ym. 2010, Pagani ja Eckert 2011). A $\beta$  kulkeutuu solukalvojen läpi mitokondrioihin ilmeisesti translokaasientsyymien (TOM) avulla. Mitokondriossa A $\beta$  häiritsee mm. entsyymejä, elektroninsiirtoketjua ja soluhengitystä, lisää ROS:n tuotantoa ja helpottaa sytokromi c:n vapautumista sekä aiheuttaa vapaiden happiradikaalien vuotamiseen ulos mitokondriosta (Coskun ym. 2011). Tapahtumaketju voi päättyä apoptoosiin. On mielenkiintoista, että kehitteillä oleva AT-lääke Dimebon estää muiden vaikutustensa ohella TOMin toimintaa. Kahden luontaistuotteen, Ginkgo Biloban ja vihreän teen komponentin

epigallokatekiini-3-gallaatin, on havaittu stabiloivan mitokondrioiden toimintaa (Pagani ja Eckert 2011).

#### **4.3.6. Metalli-ionit**

Metalli-ioneilla on keskeinen rooli mm. hermoston toiminnan ja metalloproteiinien toiminnan säätelyssä (Budimir 2011, Kenche ja Barnham 2011). AT:ssa metalli-homeostaasi on häiriintynyt ja metallien arvellaan lisäävän A $\beta$ :n aktivaatiota, happiradikaalien tuotantoa sekä johtavan toksisten A $\beta$ -oligomeerien syntyyn. Erityisesti kupari (Cu), sinkki (Zn), rauta (Fe) ja mahdollisesti alumiini (Al) ovat osallisena AT:n patologiassa (Budimir 2011). Amyloidiplakeista on löydetty merkittävän suuria konsentraatioita sekä kuparia, sinkkiä että rautaa (Kenche ja Barnham 2011).

AT:ssa ekstrasellulaarisen kuparin pitoisuus on noussut ja intrasellulaarisen kuparin alentunut (Budimir 2011). Kuparin arvellaan indusoivan A $\beta$ :n aggregoitumista ja sen sitoutuminen A $\beta$ :n voi lisätä happiradikaalien muodostusta, aiheuttaa oksidatiivista stressiä ja johtaa neuronituhoon. Kuparin ja tau:n interaktio voi johtaa neurofibrillivyyhtien muodostumiseen. Soluviljelmissä kupari on potensoinut A $\beta$ :n toksisuutta (Kenche ja Barnham 2011). Sinkin on havaittu lisäävän A $\beta$ :n ja nopeuttavan tau-peptidin aggregaatiota (Budimir 2011). Sinkillä saattaa olla myös neuroprotektiivisiä vaikutuksia; A $\beta$ :n sitoutuessa sinkkiin A $\beta$ :n konformaatio muuttuu, eikä kupari kykene enää sitoutumaan siihen.

Raudan ja AT:n yhteys on epäselvä (Budimir 2011). AT-potilaan aivoissa löytyy kolminkertainen määrä rautaa normaaliaivoihin verrattuna. Todennäköisesti rauta ei vaikuta suoraan A $\beta$ :n kanssa *in vivo*. Raudalla on merkittävä rooli oksidatiivisen stressin aiheuttajana ja vapaiden happiradikaalien tuottajana. Raudan on havaittu kerääntyvän hyperfosforyloituneeseen tau:hun, jolloin se indusoi neurofibrillivyyhtien muodostusta. Alumiinin rooli AT:n patologiassa ei ole täysin selvillä, mutta sen ei arvella olevan merkittävä tekijä.

#### **4.3.7. Hormonaaliset tekijät**

Epidemiologiset todisteet osoittavat, että naisilla, jotka saavat vaihdevuosisien jälkeistä hormonikorvaushoitoa, on vähentynyt AT:n riski (Zhang ym. 2011). Lukuisia toimintamekanismeja on spekuloitu: 1) estrogeeni voi estää inflammaatiota vaikuttamalla interleukiini 6:teen 2) estrogeenin fenolirakenteella voi olla antioksidanttisia vaikutuksia 3) estrogeeni voi vähentää ApoE:n määrää 4) estrogeeni saattaa stimuloida  $\alpha$ -sekretaasin aktiivisuutta sekä 5) sukupuolihormonit voivat laskea  $\gamma$ -sekretaasin aktiivisuutta.

#### **4.3.8. Pitkä amyloidipeptidi A $\beta$ 42 ja oligomeerit**

AT:iin liittyvien mutaatioiden seurauksena APP:n proteolyysi muuttuu siten, että A $\beta$ 42:n muodostus lisääntyy (poikkeuksena APP/Osaka mutaatio eli A $\beta$ :n aminohappo 22:n deleetio) (Tienari ym. 2010). Familiaalisessa AT:ssa on havaittu kohonnut A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-suhde, jonka arvellaan olevan erityisen keskeinen AT:n patogeneesissä (Karren ym. 2011, Zhang ym. 2011). Toiset tutkijat pitävät A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-suhteen kasvua jopa keskeisempänä patogeenisenä tekijänä kuin A $\beta$ :n suurentunutta kokonaismäärää (Karren ym. 2011).

A $\beta$  on heterogeeninen ryhmä noin 39–43 aminohapon pituisia peptidejä (Carter ym. 2010). Suurin osa aivoihin kertyvästä muodosta on A $\beta$ 40:tä, ja A $\beta$ 42:n osuus on noin 5-20% kokonais-A $\beta$ :sta (Tienari ym. 2010). On mahdollista, että monomeerisellä A $\beta$ :lla on neuroprotektiivisia vaikutuksia, ja toksiseksi se muuttuu vasta aggregoituessaan (Carter ym. 2010). Oligomeerit, erityisesti liukoiset oligomeerit, saattavat olla 10 kertaa toksisempia kuin fibrillit ja 40 kertaa toksisempia kuin monomeerit (Budimir 2011). Ei ole täysin selvää, miksi oligomeeriset muodot ovat erityisen toksisia synapseille (Zhao ja Townsend 2009). Monomeerit saattavat läpikäydä konformaation muutoksen yhdistyessään oligomeereiksi taikka suurempi peptidi saattaa kyetä paremmin steerisesti estämään solukalvoon sitoutuneiden proteiinien toimintaa.

$\gamma$ -sekretaasi kykenee katkaisemaan A $\beta$ :n useammasta kohdasta, mikä tekee kyseisestä entsyymistä merkittävän AT:ssa (Tienari ym. 2010). Mikäli A $\beta$  leikataan kohdasta 40, ei peptidi ole niin patogeeninen kuin jos peptidi katkaistaisiin kohdasta 42. A $\beta$ 42 on hydrofobisempi ja toksisempi kuin A $\beta$ 40 (Zhang ym. 2011). A $\beta$ 42 muodostaa herkästi oligomeerejä ja polymeereja ja sakkautuu siksi herkemmin kuin A $\beta$ 40; A $\beta$ 40:lla taas on esitetty olevan jopa protektiivista luonnetta (Carter ym. 2010, Small ym. 2010). Vastikään on todettu, että A $\beta$ 43 on vähintään yhtä patogeeninen kuin A $\beta$ 42 (Karren ym. 2011).

#### **4.4. Patogeneesi ja lääkekehitys**

AT:n mahdollista lääkehoitoa voidaan lähestyä kolmesta eri näkökulmasta: 1) hoito, joka estää taudin puhkeamisen vaikuttamalla primaarisiin progenitoreihin eli patogeneesin alullepanijoihin (esim. inflammaatio ja oksidatiivinen stressi); 2) tautia modifioivat hoidot, jotka vähentävät sekundaarisia patologisia oireita (esim. A $\beta$ -kertymät ja neurofibrillikimput) ja hidastavat taudin kulkua; sekä 3) oireenmukainen hoito, joka hoitaa tertiärisiä kognitiivisia oireita ja suojaa etenevältä kognitiiviselta heikkenemiseltä (Bonda ym. 2010).

Taulukoon 7 on koottu reittejä, joita muuntelemalla voitaisiin teoreettisesti vaikuttaa AT:n etenemiseen. Esim. A $\beta$ :n tuotannon vähentäminen, poistumisen nopeuttaminen, aggregaation estäminen,  $\alpha$ -sekretaasireitin aktivoiminen,  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasien estäminen sekä immunoterapia voisivat vähentää haitallisen A $\beta$ :n määrää (Rafii ja Aisen 2009, Carter ym. 2010, Karren ym. 2011).

**Taulukko 7. Alzheimerin taudin kulkuun vaikuttaminen** (Pirttilä ym. 2010)

Amyloidin muodostumiseen vaikuttaminen	Tau-patologia	Muut patologiset prosessit
<p><i>APP:n metabolia (beta-amyloidin synty)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>- ja <math>\gamma</math>-sekretaasien esto</li> <li>• <math>\alpha</math>-sekretaasin aktiivisuuden lisääminen</li> </ul> <p><i>Beta-amyloidin aggregoitumisen esto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramiposaatti</li> <li>• Skillo-inositoli</li> <li>• Metallo-proteinaasien estäjät</li> <li>• PPR-gamma-estäjät (rosiglitasoni)</li> <li>• Metalleja kelatoivat aineet</li> </ul> <p><i>Immunisaatio</i></p> <p><i>Monoklonaaliset anti-amyloidivasta-aineet</i></p> <p><i>Beta-amyloidikertymien hajottaminen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteaasien (IDE, neprilysiini, plasmiini) aktiivisuuden tehostaminen</li> </ul>	<p><i>Tau-proteiinin hyperfosforylaation esto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinaasien estäjät</li> <li>• GSK3b-entsyymin estäjät</li> <li>• Bentsoamitsolit</li> </ul> <p><i>Tau-proteiinin aggregaation esto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metyleenisini</li> </ul>	<p><i>Antioksidantit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• E- ja C-vitamiinit</li> <li>• Omega-3-rasvahapot</li> <li>• Seleenit</li> <li>• Idebenon</li> <li>• Melatoniini</li> </ul> <p><i>Tulehduskipulääkkeet</i></p> <p><i>Statiinit</i></p> <p><i>Eksitotoksisen soluvaurion esto</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NMDA-antagonistit</li> <li>• AMPAkiinit</li> <li>• Glutamaatin vapautumisen esto</li> <li>• Glutamaatin puhdistuman lisääminen</li> </ul>

#### 4.4.1. A $\beta$ -aggregaation inhibiittorit

A $\beta$ :n tuotantoa voi vähentää suoran sitoutumisen kautta tai muuntelemalla sen kulkua (Rafii ja Aisen 2009). Monien yhdisteiden on havaittu inhiboivan A $\beta$ :n aggregaatiota *in vitro* (Carter ym. 2010). Luonnonyhdisteistä näitä ovat nikotiini, melatoniini, skillo-inositoli ja tramiposaatti; pinta-aktiivisista aineista natriumdodekyylisulfaatti ja heksadekyyli-N-metyyli-piperadiniumbromidi; tulehduskipulääkkeet (NSAID); antibiootti rifampisiini; polyanioniset sulfonaatit ja sulfaatit; sekä angiotensiini-reseptori salpaajat sartaanit (esim. kandesartaani). A $\beta$ :n aggregoitumista estävistä yhdisteistä eniten on tutkittu skillo-inositolia ja tramiposaattia

(Carter ym. 2010). Skylo-inositoli on faasi II kliinisissä kokeissa, mutta tramiposaatin jatkokehitys on keskeytetty (Carter ym. 2010, Pirttilä ym. 2010).

Pienimolekyylisten A $\beta$ :n aggregoitumista estävien yhdisteiden lisäksi on koitettu kehittää molekyylijä, jotka sitoutuvat A $\beta$ :aan ja estävät sen kasaantumisen toksiseksi aggregaatiksi (Carter ym. 2010). Nämä ”häiritsijät” ovat yleensä syntetisoituja peptidejä, jotka rakennetaan sisältämään A $\beta$ :n ”tunnistussekvenssi” ja ”häiritsijäryhmä”. A $\beta$ :n aggregoitumisen estäminen on todennäköisesti turvallisempaa kuin A $\beta$ :n määrän suoranainen vähentäminen, sillä monomeerisellä A $\beta$ :lla voi olla neuroprotektiivisiä vaikutuksia.

Metallikelaattorit häiritsevät A $\beta$ :n ja metallien välistä vuorovaikutusta estäen A $\beta$ :n aggregoitumista (Bonda ym. 2010, Budimir 2011). Desferrioksamiini B (Desferal®) paransi AT-potilaiden käytöstä ja kognition tilaa, mutta aiheutti merkittäviä haittoja (esim. anemiaa) (Budimir ym. 2011). Metallikelaattoreista kliokinoli (PBT1) ja kliokinolin sukulaismolekyyli PBT2 ovat osoittautuneet lupaavimmiksi (Budimir 2011, Kenche ja Barnham 2011).

#### **4.4.2. A $\beta$ -tuotannon inhibiittorit – sekretaasireitteihin vaikuttaminen**

$\beta$ -sekretaasi (BACE1) pilkkoo APP:tä (Carter ym. 2010). Siirtogeeniset hiiret, joilta on poistettu BACE1, eivät tuota A $\beta$ :ta, mutta ovat pääosin muutoin terveitä.  $\beta$ -sekretaasi-inhibiittori GRL-8234 on osoittautunut potentiksi ja selektiiviseksi A $\beta$ -tuotannon inhibiittoriksi. Tyypin 2 diabeteslääkkeet rosiglitasoni ja pioglitasoni inhiboivat  $\beta$ -sekretaasia, mutta niiden ei ole nähty olevan hyödyllisiä AT:n hoidossa (Potter 2010).

$\gamma$ -sekretaasin toiminta on viimeinen vaihe A $\beta$ :n tuotannossa (Carter ym. 2010). Lukuisia  $\gamma$ -sekretaasi-inhibiittoreita on kliinisissä kokeissa. Ne inhiboivat A $\beta$ :n tuotantoa suurilla konsentraatioilla, mutta stimuloivat  $\gamma$ -sekretaasin toimintaa pienillä konsentraatioilla (Karran ym. 2011).  $\gamma$ -sekretaasi-inhibiittorit kykenevät vähentämään uusien plakkien muodostumista, mutta eivät pysty poistamaan jo olemassa olevia plakkeja (Carter ym. 2010).

$\gamma$ -sekretaasin estämisessä on riskinsä, sillä inhibiittorit vaikuttavat myös mm. Notch-signaalikaskadiin, jolla on merkittävä rooli solujen erilaistumisen säätelyssä yksilönkehityksessä ja aikuisuudessa (Rafii ja Aisen 2009, Small ym. 2010). Tästä johtuen  $\gamma$ -sekretaasi-inhibiittoreilla voi olla jopa toksisia vaikutuksia. Toinen vaihtoehto on vähentää A $\beta$ :n tuotantoa, jolloin voitaisiin käyttää pienempää  $\gamma$ -sekretaasi-inhibiitoriannosta ja kenties yhdistää se muihin A $\beta$ :n tuotantoa inhiboiviin lääkkeisiin (esim.  $\beta$ -sekretaasi-inhibiittorit) (Small ym. 2010).

Mikäli  $\gamma$ -sekretaasin toimintaa moduloitaisiin inhiboimisen sijaan, voitaisiin välttyä Notch-signalikaskadin häiritsemisen aiheuttamilta haitoilta, kun osa  $\gamma$ -sekretaasin tehosta säilyisi (Carter ym. 2010). Selektiiviset  $A\beta_{42}$ :n määrää alentavat aineet moduloivat allosteerisesti  $\gamma$ -sekretaasia ja vaikuttavat APP:n prosessointiin. Anti-inflammatorisilla (NSAID) -lääkkeillä on havaittu tällaisia ominaisuuksia. Krooninen tulehdusreaktio on tyypillinen AT:ssa ja on havaittu, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden pitkäaikainen käyttö vähentää AT:n ilmaantumista (Lee ym. 2010). Yhteyttä ei ole kuitenkaan pitävästi todistettu. Tarenflurbiili oli ensimmäinen kliinisissä kokeissa ollut selektiivisesti  $A\beta_{42}$ :n määrää alentava aine, mutta sen tehokkuus osoittautui puutteelliseksi (Carter ym. 2010, Ballard ym. 2011).

APP:n pilkkoutuminen  $\alpha$ -sekretaasireitin kautta estää toksisen  $A\beta$ :n synnyn, joten  $\alpha$ -sekretaasin aktivoiminen voisi olla hyödyllistä (Carter ym. 2010). Tämä lähestymiskeino on kuitenkin havaittu vaikeammaksi kuin  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaaseihin vaikuttaminen. Esim. asetyylikoliiniesteraasi (AKE) -estäjät, muskariini1 (M1) -reseptorin agonistit, serotoniini, estrogeenit ja statiinit vaikuttavat  $\alpha$ -sekretaasireittiin (Pirttilä ym. 2010).  $\alpha$ -sekretaasireitin aktivoimisen lisäksi M1-agonistit saattavat vähentää myös  $A\beta$ :n kertymistä (Potter 2010). M1-agonistit ovat kiinnostava kohde, sillä M1-reseptorityyppiä esiintyy erityisen paljon hippokampuksessa ja aivokuorella, missä AT:n aiheuttama kolinerginen tuho on pahin. Muskariini M1-reseptorit ovat mukana lyhytaikaisen muistin toiminnassa. Tällä hetkellä tutkimuksissa on esim. ksanomelliini yhdessä takriinihydrokloridin (ensimmäinen AKE-estäjä) kanssa.

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu statiinien käytön olevan yhteydessä vähentyneeseen AT:n riskiin (Di Paolo ja Kim 2011). Suurten statiiniannosten on todettu vähentävän aivojen  $A\beta$ -pitoisuuksia ja potilaiden kognitiivinen tila on parantunut hieman (Hartmann ym. 2007). Siirtogeenisillä hiirillä tehdyissä tutkimuksissa huomattiin, että kolesterolipitoinen ruokavalio lisäsi aivojen amyloidin määrää. Eläinmalleissa statiinit ovat vähentäneet neurofibrillivyyhtien määrää (Pirttilä ym. 2010).

#### **4.4.3. $A\beta$ :n puhdistuman aktivoijat – immunoterapia**

Immunoterapiassa aktivoidaan elimistön oma immuunisysteemi poistamaan  $A\beta$ -plakkeja (Bonda ym. 2010). Immunoterapiaan kuuluvat  $A\beta$ -rokotteet, mono- ja polyklonaaliset vasta-aineet (Rafii ja Aisen 2009). Aktiivisessa immunisaatiossa esitellään elimistölle antigeeni, joka muistuttaa  $A\beta$ :ta, jotta vasta-aineita  $A\beta$ :ta vastaan syntyy. Passiivisessa immunisaatiossa käytetään parenteraalista vasta-aineiden annostelua.

Vasta-aineiden on arveltu käynnistävän fagosytoosin ja amyloidin puhdistumisen aivoista (Rafii ja Aisen 2009). Kun siirtogeenisiä hiiriä immunisoitiin A $\beta$ :lla, hiiret kehittivät vasta-aineita A $\beta$ :lle ja sen määrä väheni hiirten aivoissa (Pirttilä ym. 2010). Ensimmäisen sukupolven rokote AN-1792 antoi lupaavia tuloksia, mutta kehittäminen lopetettiin, kun 6% tutkittavista potilaista sai meningoencefaliitin (aivokalvojen ja aivojen tulehdus) oireita (Carter ym. 2010). Lukuisia toisen sukupolven rokotteita on kliinisissä kokeissa (Potter 2010).

Verrattuna aktiiviseen immunisaatioon passiivinen immunisaatio voisi, vaikeasta anti-A $\beta$ -vasta-aineiden suonensisäisestä annostelutavasta huolimatta, olla turvallisempi ja helpommin kontrolloitava hoitokeino (Bonda ym. 2010). Faasi III kokeissa on tällä hetkellä humanisoitu monoklonaalinen anti-A $\beta$ -vasta-aine babinetsumabi (Potter 2010, Ballard ym. 2011). Faasi II kokeissa sen havaittiin vähentävän tau-proteiinin määrää AT-potilailla (Potter 2010). Tulokset ovat olleet hivenen lupaavampia potilailla, joilla ei ole ApoE $\epsilon\epsilon$ -alleelia. Muita tutkimuksissa olevia vasta-aineita ovat mm. solanetsumabi, ponetsumabi ja ganterenumabi. Myös immunoglobuliini (IgIV), joka sisältää anti-A $\beta$ -vasta-aineita, on osoittanut tehoa (Rafii ja Aisen 2009).

Immunoterapian ongelmia: 1) ollakseen tehokas, immunisaatio tulisi suorittaa jo ennen kuin suuria määriä plakkeja on päässyt syntymään sekä 2) vain pieni osa vasta-aineista kykenee läpäisemään veri-aivoesteen (Ballard ym. 2011, Potter 2010). On arveltu, että vasta-aineet, jotka vaikuttavat spesifisti oligomeereihin tai muihin toksisiin A $\beta$ :n muotoihin, olisivat tehokkaampia kuin vasta-aineet, jotka hyökkäävät kaikkien A $\beta$ -lajien kimppuun.

Amyloidin tiedetään myös sitoutuvan RAGE:een (myöhäisen glykolisoitumisen reseptori) ja aiheuttavan tätä kautta inflammaatiota ja neurotoksisuutta (Rafii ja Aisen 2009). Salpaamalla amyloidin sitoutuminen RAGE:en on voitu vähentää amyloidin kertymistä ja neurotoksisuutta. Lisäksi monet proteaasit (IDE, neprilysiini, plasmiini) hajottavat beeta-amyloidiplakkeja (Pirttilä ym. 2010). Esim. rosiglitatsoni, insuliinin herkistäjä, estää IDE-entsyymiä. Sen ei kuitenkaan ole havaittu olevan tehokas AT:n oireisiin.

#### **4.4.4. Tau-proteiiniin vaikuttaminen**

Tau-proteiinin hyperfosforyloituminen johtaa taun aggregoitumiseen neurofibrillivyyhdeiksi (Pirttilä ym. 2010). Esim. kinaasien estäjät, GSK3b-inhibiittorit ja bentsoamitsolit vähentävät tau-proteiinin fosforylaatiota solumalleissa. Metyleenisini vähentää taun aggregaatiota (Potter 2010). Neurologisia lääkkeitä valproaattia ja litiumia testataan AT:n hoitoon, sillä niiden

on todettu inhiboivan GSK-3-entsyymiä, joka fosforyloi tau:ta (Carter ym. 2010, Ballard ym. 2011).

Syöpälääkkeenäkin käytetyn paklitakselin on havaittu stabiloivan mikrotubulusten rakennetta ja parantavan motorisia toimintoja hiirikokeissa (Bonda ym. 2010). Ongelmaksi on muodostunut paklitakselin kyvyttömyys läpäistä veri-aivoestettä. Eläinkokeissa pienen peptidin NAP:n (AL-108) intranasaalisen annostelun on havaittu läpäisevän veri-aivoeste sekä vähentävän huomattavasti tau:n fosorylaatiota lähinnä stabiloimalla mikrotubuluksia.

#### **4.4.5. Nikotiinireseptoriagonistit ja nikotiinireseptorimodulaatio**

AT:n lievässä vaiheessa asetyylikoliinin määrä ei ole vielä suuresti vähentynyt, mutta potilaiden kognitiiviset oireet, erityisesti muistioireet, ovat hyvin selviä (Pirttilä ym. 2010). Muutokset kolinergisissa nikotiinireseptoreissa ja glutamaattivälitteisissä reseptoreissa (NMDA-reseptorit) saattavat selittää ainakin osan potilaiden oireista jo taudin lievässä vaiheessa. Nikotiini ja nikotiinireseptoriagonistit voivat parantaa oppimista ja muistia, kun taas nikotiinireseptoriantagonistit heikentävät kognitiivisia toimintoja (Maelicke ym. 2000). On havaittu, että AT on harvinaisempi tupakoivilla henkilöillä (Levin ym. 2006). Tupakojien aivoista on löydetty vähemmän nikotiinireseptorien tuhoa ja plakkimuodostumia kuin tupakoimattomilla henkilöillä.

Asetyylikoliinin vaikutukset välittyvät sekä muskariini- että nikotiinireseptorien kautta (Pirttilä ym. 2010). Nikotiinireseptorit ovat tyypillisiä ionikanavareseptoreja ja niitä on useita eri alatyyppejä. Aivoissa runsaimmin esiintyy alatyyppejä  $\alpha 4/\beta 2$  sekä  $\alpha 7$ . AT-potilailla nikotiinireseptoreiden määrä vähenee jopa nelinkertaisesti verrattuna ikävakioituihin kontrolleihin; mitä vaikeampi AT, sitä vähäisempi nikotiinireseptorien määrä (Pirttilä ym. 2010). Vähentymistä tapahtuu erityisesti niillä aivoalueilla, joilla esiintyy eniten amyloidiplakkeja ja hermovyhtikimppuja.

Tutkimuksissa on alatyypeille  $\alpha 4/\beta 2$  ja  $\alpha 7$  spesifisiä agonisteja, joilla toivotaan olevan vähemmän perifeerisiä haittoja kuin ei-spesifisillä agonisteilla (Pirttilä ym. 2010). Näistä varsinkin  $\alpha 7$  spesifinen agonisti on osoittautunut lupaavaksi, sillä tämä reseptorityyppi on hallitseva aivoalueilla, joilla esiintyy AT:n aiheuttamaa kolinergista degeneraatiota (Potter 2010). Nikotiinireseptoriagonistien ongelmia ovat annostelun vaikeus (suuri annos voi aiheuttaa nikotiinireseptorien desensitaatiota), lääkkeen kulkeutuminen nikotiiniasetyylikoliinireseptoriin sekä selektiivisyyden aikaansaanti tälle reseptorimuodolle (Maelicke ym. 2000). Useita muskariiniagonisteja on tutkittu kliinisissä kokeissa, mutta moni



kokeista on lopetettu heikkojen tulosten vuoksi (Jones 2003). Selektiivinen nikotiinireseptoriagonisti ksanomelliini paransi kognitiota ja vähensi käytösoireita AT-potilailla, mutta yli puolet potilaista joutui keskeyttämään tutkimuksen hättävien vaikutusten vuoksi (Pirttilä ym. 2010).

Eräs keino tehostaa kolinergisten nikotiinireseptorien toimintaa ovat AKE-estäjät ja nikotiinireseptoreiden toimintaa allosteerisesti potentoivat ligandit (APL) (Malicke ym. 2000). Tässä tapauksessa APL-vaikutus tarkoittaa, että ilmiön aikaansaava lääkeaine (ligandi) sitoutuu nikotiinireseptoriin omaan sitoutumispaikkaansa, kun samalla nikotiinireseptoriagonisti (esim. asetyylikoliini) kiinnittyy omaan sitoutumispaikkaansa. Tällöin lääkeaine herkistää nikotiinireseptorin agonistin vaikutukselle, jolloin pienempi asetyylikoliinin määrä riittää aikaansaamaan voimakkaamman vasteen.

Modulaattorit eivät ole suoranaisesti osa neurotransmissioprosessia, jolloin ne eivät aiheuta kompensatorisia vaikutuksia (esim. desensitaatio ja adaptaatio) niin kuin agonistit ja antagonistit (Malicke ym. 2000, Pirttilä ym. 2010). Tällä hetkellä käytössä olevista AT:n lääkeaineista vain galantamiinilla on havaittu nikotiinireseptoreihin kohdistuvaa APL-vaikutusta (Jones 2003, Pirttilä ym. 2010). Galantamiini myös estää jonkin verran AKE-entsyymiä, joten se lisää käytettävissä olevan asetyylikoliinin määrää. Taulukkoon 8 on koottu vuonna eräitä 2009 kehityksen alla olleita lääkeaineita.

#### **4.4.6. Neurogeneesi**

Koska monet AT:n oireista johtuvat neurodegeneraatiosta, eräät tutkijat pitävät neurogeneraation stimuloimista mahdollisena hoitokeinona (Iqbal ja Grundke-Iqbal 2011). Aikuisten aivoissa neurogeneesiä eli uusien hermosolujen muodostumista tapahtuu jonkin verran ja tätä voitaisiin stimuloida esim. neurosteroidien, solusyklin säätelijöiden, NMDA-reseptoriagonistien ja kasvutekijöiden avulla. Kasvutekijöistä esim. IGF-1 (insulin-like growth factor), EGF (epidermal growth factor) ja FGF-2 (fibroblast growth factor) voivat ainakin osittain pitää yllä neuraalisten kantasolujen jakautumisnopeutta, joka yleensä heikkenee ikääntymisen myötä.

## Taulukko 8. Eräitä viime vuosina lääkekehityksessä olleita Alzheimeri tauti -lääkkeitä

(Rafii ja Aisen 2009, Karran ym. 2011).

Lääke	Toimintamekanismi	Kehityksen vaihe
<b>Tramiposaatti</b>	Sitoutuu suoraan A $\beta$ :hen estäen A $\beta$ -aggregaation	Suorittu faasi III/keskeytetty
<b>ACC-001</b>	Aktiivinen A $\beta$ -rokote	Faasi II (turvallisuus, tarkoituksenmukaisuus)
<b>Bapinetsumabi</b>	Anti-A $\beta$ monoklonaalinen vasta-aine	Suoritettu faasi III/keskeytetty
<b>IgIV</b>	Anti-A $\beta$ polyklonaalinen vasta-aine	Faasi III (teho AT:ssa)
<b>PF-04494700</b>	RAGE-inhibiittori	Faasi II (turvallisuus, tarkoituksenmukaisuus)
<b>Tarenflurbiili</b>	$\gamma$ -sekretaasi-modulaattori	Suoritettu faasi III/keskeytetty
<b>Semagacestaatti</b>	$\gamma$ -sekretaasi-inhibiittori	Faasi III (teho AT:ssa)
<b>Rember</b>	Tau-aggregaatio-inhibiittori	Menossa Faasi III:een (teho AT:ssa)
<b>NAP (AL-108)</b>	Mikrotubulusten stabiloija	Faasi II (turvallisuus, kognition parantaminen)
<b>Dimebon</b>	Mitokondrioiden stabiloija	Faasi III (teho AT:ssa)

### 4.4.7. Antioksidantit ja luonnontuotteet

Koska AT:ssa on havaittu mm. mitokondrioiden toimintahäiriöitä ja oksidatiivista stressiä, antioksidanttien on ajateltu vähentävän lipikalvojen peroksidaatiota ja suojaavan soluja vapailta radikaaleilta (Bonda ym. 2010). Tästä on kuitenkin hyvin ristiriitaisia mielipiteitä. Vesiliukoisella C-vitamiinilla ei ole todettu vaikutusta AT:iin, mutta rasvaliukoisen E-vitamiinin saannin ravinnosta on todettu vähentävän AT:n ilmaantumista epidemiologisissa tutkimuksissa (Pirttilä ym. 2010). Näiden vitamiinien yhteiskäytöllä saattaa olla synergistisiä vaikutuksia (Bonda ym. 2010) Eläinkokeissa E-vitamiinin on havaittu edistävän neuronien kasvua ja parantavan kolinergista toimintaa vanhoilla rotilla (Pirttilä ym. 2010). Käypä hoitosuosituksen mukaan näyttö E-vitamiinin tehosta ei ole kuitenkaan riittävää AT:n hoitoon.

Toinen AT:n ennaltaehkäisyssä potentiaalinen antioksidantti on koentsyymi Q10 eli ubikinoni, jonka on havaittu hiirikokeissa vähentävän A $\beta$ :n toksisuutta ja oksidatiivisen stressin merkkejä (Mancuso ym. 2010). Eläinmalleissa ubikinonin on havaittu suojaavan neuronikadolta. Ubikinoni osallistuu elektroninsiirtoketjuun, pitää yllä mitokondrioiden kalvopotentiaalia oksidatiivisen stressin aikana ja vähentää mitokondrioiden happiradikaalien tuotantoa. Ubikinonin käytössä on kaksi keskeistä ongelmaa; se vaatii toimivan elektroninsiirtoketjun vaikuttaakseen ja se ei todennäköisesti kykene läpäisemään veri-

aivoestettä (Bunda ym. 2010). Muita tutkimuksissa olevia antioksidanttivalmisteita ovat mm. ubiknononin johdos Mito Q, asetyyli-L-karnitiini ja R- $\alpha$ -lipoleenihappo.

Omega-3-rasvahappoja sisältävien ravintolisien ja ruokien käytöstä ei ole näyttöä AT:n hoidossa, mutta on saatu viitteitä siitä, että omega-3-rasvahapot saattavat olla hyödyllisiä lievässä kognition heikentymisessä ja käytösoireiden helpottamisessa (Pasinetti ja Eberstein 2008, Pirttilä ym. 2010). Toinen luonnontuote, jonka on arveltu olevan hyödyllinen AT:n ehkäisyssä, on Ginkgo Biloba (Pasinetti ja Eberstein 2008).

## 5. ALZHEIMERIN TAUDIN RISKI- JA SUOJATEKIJÄT

Osa AT:iin sairastumisen riskiä lisääviä tekijöistä on ulkoisia (esim. päävammat), osa geneettisiä (esim. ApoE $\epsilon$ 4). Geneettinen taipumus AT:hen ei kuitenkaan yleensä yksin riitä aiheuttamaan tautia, vaan siihen voi vaikuttaa paljon elämäntavoilla. Taulukossa 9 esitellään tekijöitä, jotka voivat lisätä AT:iin sairastumisen riskiä.

**Taulukko 9. Alzheimerin taudin riskitekijöitä** (Soininen ja Kivipelto 2010)

<b>Alzheimerin taudin riskiä lisäävät</b>
<b>Varmasti</b>
Korkea ikä
Dementiaoireen esiintyminen lähisuvussa
Downin syndrooma
ApoE- $\epsilon$ 4-alleeli
<b>Todennäköisesti</b>
Korkea verenpaine keski-iässä
Suuri kolesteroliarvo keski-iässä
Ylipaino keski-iässä
Vähentynyt glukoosin sieto, hyperinsulinemia
<b>Mahdollisesti</b>
Korkea homokysteiini-, pienentynyt B12-, B6-vitamiini ja foolihappopitoisuus
Tupakointi
Vakava kallovamman
Aiemmin sairastettu masennus
<b>Näyttö epävarmaa</b>
Kardiovaskulaariset sairaudet
Inflammatoriset tekijät
Hypotyreoosi
Myrkyt

Yleisesti ottaen terveelliset elämäntavat ja aktiivinen elämäntyyli kaikilla elämän osa-alueilla auttavat suojautumaan AT:lta. Laajan (yli 2000 yli 65-vuotiasta osanottajaa) tutkimuksen mukaan ruokavaliossa kannattaa suosia runsaasti mm. salaattinkastikkeita, kalaa, pähkinöitä, vihanneksia ja hedelmiä ja siipikarjaa (Gu ym. 2010). Vain vähän kannattaa syödä punaista lihaa, rasvaisia maitotuotteita ja voita. Välimerellisen ruokavalion on myös todettu vähentävän AT:n ilmaantumista (Pasinetti ja Eberstein 2008). Joidenkin tutkimusten mukaan hiilihydraattien rajoittaminen saattaa olla eduksi. Polyfenoleita sisältävien ruokien, kuten kohtuullisen punaviinin kulutuksen, mustikoiden, granaattiomenoiden ja teen, on havaittu olevan hyödyksi kognitiivisten toimintojen säilymiselle. Liiallista sokerin ja pitkälle prosessoitujen ruokien syömistä kannattaa välttää.

Viime vuosina on paljon korostettu myös psykologisten tekijöiden vaikutusta AT:n syntyyn (Boyle ym. 2010). Vähentynyt riski arvellaan olevan henkilöillä, jotka ovat ulospäin suuntautuneita, sosiaalisesti aktiivisia ja tunnollisia. Suurentunut riski on puolestaan alakuloisten, yksinäisten ja eristäytyvien ihmisten kohdalla. Erityisen paljon merkitystä on sillä, kokeeko elämänsä mielekkääksi. Tutkijat kuitenkin varoittavat, että havainnoille saattaa löytyä jokin muukin selitys. Taulukkoon 10 on koottu AT:lta suojaavia tekijöitä sekä AT:n ehkäisyssä auttavia toimia.

**Taulukko 10. Alzheimerin taudin suojatekijöitä sekä muistisairauksien ja dementiaoireiden ehkäisy** (Soininen ja Kivipelto 2010, Craik ym. 2010)

Alzheimerin taudin suojatekijöitä	Muistisairauksien ja dementiaoireiden ehkäisy
Koulutus	Aivojen käyttäminen läpi elämän, koulutus, virikkeellisyys
Aktiiviset harrastukset	Pään suojaaminen vammoilta
Liikunta	Monipuolinen, terveellinen ruokavalio
Toimiva sosiaalinen verkosto, parisuhde	Liikunta
Verenpainetaudin hoito	Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy
Statiinit	Sosiaalinen aktiivisuus, toimiva sosiaalinen verkosto
Terveellinen ruokavalio	Liian alkoholinkäytön välttäminen
Kahvi	Kohdennetut lääkehoidot
Antioksidantit	Aivoverenkiertosairauksien ehkäisy
Kohtuullinen alkoholinkäyttö	
Estrogeeni?	
Anti-inflammatoriset lääkkeaineet	
Apolipoproteiini ApoE-ε2-alleeli	
Kaksikielisyys	

## **6. ALZHEIMERIN TAUDIN LÄÄKEHOITO**

Tämän hetken keskeiset AT:n hoitotavoitteet ovat potilaan ja omaisen parempi elämänlaatu sekä kotihoidon pidentäminen (Erkinjuntti ym. 2006, Pirttilä ym. 2010, Potter 2010). Lääkehoitoa tulee harkita kaikilla potilailla, ellei vasta-aiheita ole. Nykyiset lääkkeet helpottavat tertiärisiä kognitiivisia oireita ja suojaavat etenevältä kognitiiviselta heikkenemiseltä, mutta niiden ei tiedetä varmuudella vaikuttavan taudin etenemiseen aivokudoksessa. Nykyiset hoidot kohdentuvat liiaksi AT:n myöhäiseen vaiheeseen ja jatkossa tutkimukset tulisi kohdistaa taudin varhaisempiin tekijöihin.

AT:n hoito tulisi aloittaa mahdollisimman nopeasti, sillä jo puolen vuoden viivästys aiheuttaa sen, ettei hoitotulos yllä samalle tasolle kuin mitä olisi saavutettu, mikäli hoito olisi aloitettu heti (Erkinjuntti ym. 2006). Hoidon lopettaminen on yleensä aiheellista, jos potilaalla ilmenee pienelläkin lääkeannoksella vakavia haittavaikutuksia, myönteistä lääkevastetta ei saavuteta kuuden kuukauden aikana lääkehoidon aloittamisesta tai kun sairaus on edennyt jo niin vaikeaan vaiheeseen, ettei lääkehoito anna enää riittävää vastetta (Kivelä ja Räihä 2007, Pirttilä ym. 2010). Potilaista 30–50% katsotaan hyötyvän lääkkeistä, joilla voidaan hidastaa taudin oireiden pahenemista noin 6-24 kuukauden verran (Tilvis ym. 2011). Epäselvissä tilanteissa voidaan kokeilla enintään kolmen viikon lääkitystaukoa vasteen arvioimiseksi (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010).

Lääkeväste ja sen kesto ovat yksilöllisiä sen mukaan, miten vakava potilaan tauti on lääkityksen aloitusvaiheessa (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Tavallisin vaste muistisairauksien lievässä vaiheessa on tilan vakiintuminen tai oireiden hitaampi eteneminen, keskivaikeassa vaiheessa omatoimisuuden säilyminen tai paraneminen sekä vaikeassa vaiheessa omatoimisuuden säilyminen tai käytösoireiden helpottuminen. Lääkityksen siedettävyys ja annoksen sopivuus tarkistetaan 2-3 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Puolen vuoden hoidon jälkeen arvioidaan lääkityksen siedettävyys, teho ja mahdollinen tilan vakiintuminen.

### **6.1. Käytössä olevat muistisairauslääkkeet**

Oireenmukainen lääkehoito perustuu aivojen kolinergisen toiminnan lisäämiseen estämällä asetyylikoliinia hajottavaa koliiniesteraasientsyymiä (AKE-estäjät) tai liiallisen glutamaattivaikutuksen estoon salpaamalla NMDA-reseptoreja (Färkkilä ja Pirttilä 2011). AKE-estäjistä käytössä ovat Suomessa donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini. Glutamaatin NMDA-salpaajista käytössä on memantiini. Käytössä on ollut myös reversiibeli AKE- ja

butyryylikoliiniesteraasi (BuKE) -inhibiittori takriini, mutta se on poistettu markkinoilta hankalan annostelun (4 kertaa päivässä), annoksen portaittaisen säätämisen sekä vakavien haittavaikutusten, kuten maksa- ja suolistohaittojen, vuoksi (Jones 2003, Sulkava 2003, Lee ym. 2010). FDA (U.S. Food and Drug Administration) hyväksyi takriinin markkinoille alun perin 1993 (Azevedo Marques ym. 2011). Donepetsiilin FDA hyväksyi vuonna 1996 ja se syntetisoitiin ensimmäisen kerran vuonna 1992. Rivastigmiini hyväksyttiin EU:ssa vuonna 1998 ja USA:ssa vuonna 2000. Galantamiini puolestaan sai FDA:n hyväksynnän vuonna 2001. Memantiini tuli markkinoille vuonna 2003 (Potter 2010).

### **6.1.1. Asetyylikoliiniesteraasin estäjät (AKE-estäjät)**

Kaikki AKE-estäjät kohentavat älyllistä suorituskykyä AT:ssa (Pirttilä ym. 2010). Asetyylikoliinihermosolujen tuhoutumisen aiheuttama tarkkaavaisuus- ja muistihäiriö voidaan poistaa antamalla nikotiini- tai muskariinireseptorien agonisteja tai estämällä asetyylikoliinin hajoamista asetyylikoliiniesteraasin estäjillä (Rinne ja Koulu 2007). Asetyylikoliinin vaikutus synapsiraossa päättyy entsyymaattisen hajoamisen kautta (Rinne ja Koulu 2007, Pirttilä ym. 2010, Färkkilä ja Pirttilä 2011). Hajottamisesta vastaavat koliiniesteraasit, asetyylikoliiniesteraasi (AKE) ja butyryylikoliiniesteraasi eli pseudokoliiniesteraasi (BuKE). AKE hajottaa erityisesti asetyylikoliinia ja sitä on etenkin keskushermostossa, hermo-lihasliitoksessa ja parasympaattisessa hermostossa sekä punasoluissa.

AKE on glykoproteiini, joka koostuu yhdestä tai useammasta alayksiköstä (Rinne ja Koulu 2007). Ne voivat olla homomeereinä tai heteromeereinä joko globulaarisessa (G) tai asymmetrisessä (A) muodossa. Aivoissa synapsirakoon vapautuneen asetyylikoliinin hajottaa pääasiassa membraaniin sitoutunut G4-muoto tai liukoisena synapsiraossa oleva G1-muoto (vajaa 20% kokonaismäärästä). G4 sijaitsee presynaptisella kalvolla ja G1 on vapaana synapsiraossa tai lähellä postsynaptista solukalvoa (Pirttilä ym. 2010). Myös butyryylikoliiniesteraasista on olemassa eri molekyyliumuotoja. BuKE pilkkoo asetyylikoliinin lisäksi muitakin yhdisteitä ja sitä esiintyy pääasiassa plasmassa, maksassa ja suolistossa (Färkkilä ja Pirttilä 2011). Haittavaikutuksien kannalta merkittävintä on, onko lääkeaine aivoselektiivinen (Pirttilä ym. 2010). Mitä enemmän lääkeaine estää sentraalista kolinesteraasia suhteessa perifeeriseen kolinesteraasiin, sitä vähemmän ilmaantuu perifeerisiä kolinergisia haittoja.

Kolinergiseen vajaatoimintaan liittyy AT-potilaan aivojen 10–60%:n AKE:n aktiivisuuden menetys ja G4-muodon puutos (Rinne ja Koulu 2007, Pirttilä ym. 2010). G4-muoto vähenee

normaalistikin vanhenemisen yhteydessä, mutta AT:ssa muutos on radikaalimpi. Sen sijaan GI-muodon määrä isoavokuorella näyttäisi pysyvän lähes samana, jolloin sekä AKE:n että BuKE:n G1/G4-aktiivisuussuhde kasvaa. Tämän vuoksi G1-muodon estäminen voi olla hyödyllistä AT:ssa.

Asetyylikoliiniesteraasin estäjät vaikuttavat estämällä AKE:a, joka hajottaa vapaata asetyylikoliinia synapsiraossa (Rinne ja Koulu 2007, Pirttilä ym. 2010). Täten asetyylikoliinin määrä synapsiraossa nousee ja sitä sitoutuu enemmän muskariini- ja nikotiinireseptoreihin. Lääkeaineet eroavat toisistaan AKE:n eston selektiivisyyden, aivoselektiivisyyden ja aivoalueselektiivisyyden suhteen. Eroja on myös siinä, kuinka ne vaikuttavat nikotinergeisiin asetyylikoliinireseptoreihin ja miten ne estävät AKE:n eri molekylaarisia muotoja. Taulukko 11 kertoo AT-lääkkeiden annostuksista suun kautta ja taulukossa 12 esitellään AT:n hoidossa käytettyjen antikoliiniesteraasien ominaisuuksia.

AKE-estäjien oletetaan olevan tehokkaita lievistä keskivaikeisiin, joissakin tapauksissa myös vakaviin AT-tapauksiin (Jones 2003). Donepetsiili on tehokas ja sillä näyttäisi olevan paras siedettävyys ja helpoin käytettävyys. Rivastigmiini on tehokas mutta huonommin siedetty, galantamiinilla puolestaan on keskinkertainen siedettävyys; siedettävyyttä voidaan parantaa hitaalla annostitruuksella. Osa potilaista ei silti välttämättä hyödy AKE-estäjähoitosta. AKE-lääkkeiden teho myös heikkenee AT:n edetessä, sillä niiden vaikutus välittyy kolinergisten hermojen kautta, joita degeneroituu yhä enemmän taudin edetessä (Potter 2010).

Kolinergisen lääkkeen aloittamisen jälkeen tulisi seurata potilaan kognitiivisia toimintoja, päivittäistä selviytymistä ja käytösoireita 2-3 kuukauden välein (Kivelä ja Räihä 2007). Myös haittavaikutuksia on tarkkailtava. Haitat ilmenevät tavallisesti hoidon aloitusvaiheessa tai lääkeannosta suurennettaessa, ja ne menevät usein ohi 1-2 viikon kuluessa. Jos annossuurennoksen jälkeen ilmenee haittoja, annosta on laskettava. Haittojen ollessa vakavia, voidaan kokeilla toista kolinergistä lääkettä; uuden hoidon voi aloittaa ilman taukoa. AT-lääkityksen haitoista ja yhteisvaikutuksista on kerrottu yksityiskohtaisemmin kappaleessa ”Hoidon haasteet”.

**Taulukko 11. Alzheimerin taudin hoidossa käytettyjen antikoliiniesteraasien sekä memantiinin annostus suun kautta (Färkkilä ja Pirttilä 2011, Pharmaca Fennica 2011)**

Lääkeaine	Kauppanimi	Vahvuus (mg)	Alkuannos (mg/vrk)	Ylläpitoannos (mg/vrk)	Annoskerta/vrk
Donepetsiili	Aricept	5, 10	5	5-10	1
Rivastigmiini	Exelon	1.5, 3, 4.5, 6	3	6-12	2
Galantamiini	Reminyl	8, 16, 24	8	16-24	1
Memantiini	Ebixa	Aloituspakkaus (sis. 5, 10, 15, 20), 10, 20	5	20	1

**Taulukko 12. Alzheimerin taudin hoidossa käytettyjen antikoliiniesteraasien ominaisuuksia (Rinne ja Koulu 2007, Pirttilä ym. 2010)**

Ominaisuus	Donepetsiili	Rivastigmiini	Galantamiini
Hyötyosuus (%)	n. 100	n. 40	n. 90
Ruoan vaikutus imeytymiseen	ei	hidastaa (AUC)	hidastaa
Puoliintumisaika plasmassa (h)	70	1	7-8
Metabolia	CYP2D6; CYP3A4	esteraasit	CYP2D6; CYP3A4
AKE:n eston tyyppi	nopeasti ohimenevä	näennäisesti jatkuva (pseudoirreversiibeli)	nopeasti ohimenevä
AKE-selektiivisyys	kyllä	ei	kyllä
Aivoselektiivisyys	ei tietoa	kyllä	kyllä
Aivoalueselektiivisyys	kyllä	kyllä	ei tietoa
G1-selektiivisyys	ei	kyllä	ei
BuKE:n esto	ei	kyllä	ei
Nikotiinireseptorimodulaatio	ei	ei	kyllä

AKE= asetyylikoliiniesteraasi, BuKE= butyylikoliiniesteraasi, G1= globulaarinen monomeeri

### 6.1.2. NMDA-antagonisti

Glutamaatti on aivojen tärkein eksitatorinen välittäjäaine ja se vastaa noin 75% aivojen eksitoivasta neurotransmissiosta (Pirttilä ym. 2010). AT:ssa glutamaattivälitteinen neurotransmissio on häiriintynyt ja synaptisen glutamaatin pitoisuus on patologisesti koholla.



Kyky säilyttää homeostaasi on erityisen tärkeä herkille elimille, kuten keskushermostolle (Parsons ym. 2007). NMDA-reseptorien salpaaminen johtaa neuronien plastisuuden ja oppimisen heikkenemiseen sekä NMDA-yliaktivaatio oppimisongelmiin ja lopulta eksitotoksiseen solukuolemaan. A $\beta$  saattaa lisätä glutamaatin aktivaatiota, erityisesti NMDA-reseptoreissa (Parsons ym. 2007). Myös degeneroituvien neuronien energiametabolian heikkeneminen lisää glutamaatin määrää (Pirttilä ym. 2010).

Glutamaatin vaikutus välittyy NMDA (N-metyyli-D-aspartaatti)-, AMPA (amino-hydroksietyyli-isoksatsoli-propionihappo)- ja kainaatireseptorien kautta (Parsons ym. 2007, Pirttilä ym. 2010). NMDA-reseptoreja on kahta päätyyppiä, metabotropisia ja ionikanavareseptoreita, joista jälkimmäisillä on merkittävä rooli AT:n patofysiologiassa. AMPA-reseptorit vastaavat pääasiassa nopeasta signaalista välityksestä, kun taas NMDA-reseptorit aktivoituvat vasta voimakkaamman stimulaation seurauksena. Aktivaation seurauksena NMDA-reseptorin ionikanava aukeaa ja kalsiumionit virtaavat sisälle soluun, mikä normaalisti johtaa synaptisen yhteyden vahvistumiseen (Pirttilä ym. 2010). Pitkäaikaisvahvistuminen (LTP), oppimisen ja muistin solutason malli, vaatii syntyäkseen juuri NMDA-aktivaation.

AT:ssa toonisesti kohonnut synaptisen glutamaatin määrä johtaa liialliseen kalsiumin sisäänvirtaukseen, mikä aiheuttaa neuronien turpoamista ja solukuolemaa (Pirttilä ym. 2010). Eläinkokeissa on havaittu jatkuvan patologisen NMDA-reseptorien aktivaation aiheuttamaa elektrofysiologista ”taustakohinaa”, joka vaikeuttaa oleellisten fysiologisten signaalien havaitsemista ja pitkäaikaisvahvistumisen (LTP) syntyä. Fysiologisesti NMDA-reseptorit aktivoituvat vahvan depolarisaation seurauksena, jolloin synapsissa on mM-pitoisuus glutamaattia (=signaali) (Parsons ym. 2007). Patologisessa aktivaatiossa NMDA-reseptorit aktivoituvat pienemmillä glutamaattikonsentraatioilla ja jäävät aktivoituneiksi pidemmäksi aikaa (=”taustakohina”).

Memantiini on keskivaikean ja vaikean AT:n hoitoon tarkoitettu lääkeaine, joka tuli markkinoille vuonna 2003 (Rinne ja Koulu 2007, Potter 2010). Se on glutamaatin NMDA-reseptorien salpaaja. Memantiini tunkeutuu hyvin aivokudokseen (Färkkilä ja Pirttilä 2011). Depolarisaation yhteydessä se irtoaa reseptorista ja mahdollistaa fysiologisen NMDA-reseptorin aktivaation. Memantiinin arvellaan vähentävän haitallista ”taustakohinaa”, mutta säilyttävän tai jopa parantavan hyödyllisen ”signaalin” välityskykyä (Parsons ym. 2007). Hoito AKE-estäjillä ei aina yksinään riitä, ja koska memantiinilla on erilainen vaikutustapa,

yhdistelmähoito AKE-estäjällä ja memantiinilla on järkevää. Memantiinin etuna ovat myös vähäisemmät haittavaikutukset kuin AKE-estäjillä. Memantiinilla saattaa olla vaikutusta myös taudin lievässä vaiheessa, mutta tulokset ovat ristiriitaisia (Färkkilä ja Pirttilä 2011).

## **6.2. Käyttöoireiden lääkehoito**

AT:n käyttöoireiden lääkehoidon peruseriaatteet ovat seuraavat: 1) mahdollisimman pieni annos mahdollisimman lyhyen aikaa, 2) ongelmaton metabolia ja 3) mahdollisimman vähän antikolinergisiä haittavaikutuksia (Koponen ja Saarela 2010). Taulukossa 13 eritellään muistisairauksiin liittyviä käyttöoireita, joihin on saatavilla lääkehoitoa sekä oireistoja, joissa lääkehoidon vaste on rajoittunut tai puuttuu kokonaan.

Lääkehoitona käytetään esim. epätyypillisiä antipsykootteja kuten risperidoni, olantsapiini, ketiapiini ja aripripratsoli; antidepressantteja kuten sitalopraami ja sertraliini sekä antikonvulsantteja kuten karbamatsepiini (Ballard ym. 2011). Hankalien haittavaikutusten vuoksi näiden hoitojen tarve tulisi aina arvioida huolellisesti. Epilepsialääkkeet ja uudet psykoosilääkkeet aiheuttavat merkittävästi vähemmän neurologisia haittavaikutuksia kuin tavanomaiset psykoosilääkkeet (Koponen ja Saarela 2010). Vaikeampien muistisairauteen liittyvien käyttöoireiden hoidossa psykoosilääkkeistä hyötyy noin puolet tai 2/3 potilaista, ja vaste tulee esiin 2-4 viikon kuluttua.

Käypä-hoidon mukaan psykykenlääkkeiden osalta pyritään vain yhden valmisteeseen käyttöön (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Pieniä annoksia keskipitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja voidaan käyttää käyttöoireiden lyhytaikaisessa hoidossa. Masennuslääkkeistä sitalopraami ja sertraliini lienevät parhaat vaihtoehdot; trisyklisistä masennuslääkkeistä ei sen sijaan liene hyötyä. Psykoosilääkkeet saattavat lisätä aivoverenkierron häiriöitä ja kuolleisuutta. Ainoa lääke, jonka virallinen käyttöaihe on dementiaan liittyvät vaikeat käyttöoireet, on risperidoni. Osa lääkeyrityksistä ei suosittele valmisteensa (aripratsoli, olantsapiini, tsiprasidoni) käyttöä dementian käyttöoireiden hoitoon, vaikka niistä voi olla hyötyä AT-potilaiden hoidossa. Ketiapiini ei ilmeisesti tehoa vaikeaa AT:ta sairastavien potilaiden hoitoon. Haloperidolilla on tehoa aggressiivisuuden hoidossa, mutta agitaatioon (motorisena levottomuutena ilmenevä ahdistuneisuus) se ei auta.

**Taulukko 13. Käyttöoireiden lääkehoitomahdollisuudet** (Koponen ja Saarela 2010, Pirttilä ym. 2010)

Lääkehoitoa saatavilla	Lääkehoidon vaste rajoittunut tai puuttuu
Masentuneisuus	Kuljeskelu
Apatia	Hyperseksuaalisuus, masturbaatio
Levottomuus	Tavaroiden keräily ja kätkeminen
Ahdistuneisuus	Tarkoitukseton keräily ja kätkeminen
Psykoosi	Tarkoitukseton pukeutuminen ja riisuutuminen
Unettomuus	Puheen perseveraatiotaipumus, huutelu
	Esineiden syöminen
	Itsensä vahingoittaminen

### 6.3. Kustannusvaikuttavuus

Yli 85% AT:n hoidon kaikista kustannuksista liittyy laitoshoidon, joten sen lykkääminen on keskeinen tavoite (Erkinjuntti ym. 2006). Mikäli AT:n oireiden ilmaantumista voitaisiin viivästyttää viidellä vuodella, puolittuisivat taudin tuomat ongelmat yhdessä sukupolvessa. Varhain aloitetulla AKE-estäjähoidolla on voitu lykätä laitoshoidojaksoa keskimäärin 21 kuukautta ja pysyvään laitoshoidon joutumista vielä pidempään.

Suomessa AT-lääkkeistä korvauksia saaneita oli vuonna 2007 noin 35 000 henkilöä, ja hoidon keskimääräiset vuosikustannukset potilasta kohden olivat noin 1300 euroa (Martikainen ym. 2010). Viiden vuoden memantiinihoidon on todettu lisäävän potilaan itsenäisen selviytymisen aikaa neljällä kuukaudella ja siirtävän laitoshoidon alkua noin kuukaudella. Säästöä kustannuksissa syntyi lääkekustannusten vähentämisen jälkeen noin 1700 euroa potilasta kohden. Viiden vuoden donepetsiilihoidon on todettu tuottavan noin kaksi kuukautta lisää aikaa ennen potilaan siirtymistä vaikeaan AT:n vaiheeseen. Vielä taudin vaikeassakin vaiheessa säästö potilasta kohden oli 1000 euroa. Rivastigmiinihoidon on laskettu tuottavan kahdessa vuodessa säästöä 3870 euroa yhtä potilasta kohden. Hoitojen kustannusvaikuttavuus oli selvin taudin lievässä vaiheessa.

## 7. ALZHEIMERIN TAUDIN HOIDON HAASTEET

AT:n hoidon haasteisiin kuuluu mm. kasvava vanhenevan väestön määrä. Lääkehoitoon liittyviä ongelmia ovat esim. haitta- ja yhteisvaikutukset sekä lääkehoidon tehon heikkeneminen. AT:n kansantaloudellista merkitystä ei pidä myöskään väheksyä.

## 7.1. Vanheneva väestö

Vanhusten osuus väestöstä on kaksinkertaistunut verrattuna 50-lukuun ja elinikä pitenee edelleen (Tilvis ym. 2011). Naiset elävät noin 10 vuotta vanhemmiksi kuin miehet. Koska iäkkäät sairastavat enemmän kuin nuoremmat, kuluttavat vanhukset myös enemmän lääkkeitä. Yli 74-vuotiaista 90% käyttää jotain lääkettä. Kotona asuvilla vanhuksilla on päivittäin käytössään keskimäärin 4-5 lääkettä ja laitoshoidossa olevilla keskimäärin 8-9 lääkettä.

AT-lääkkeet tehoavat iäkkäisiin potilaisiin yhtä hyvin kuin nuorempiinkin, mutta lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi lääkkeiden annostelussa kannattaa olla varovainen (Sulkava 2006). Erityisesti tulisi huomioida iäkkäiden AT-potilaiden monet sekundaariset, potilaan toimintakykyä heikentävät tilat, joihin voidaan vaikuttaa (taulukko 14). Tärkein niistä on depressio. Kolinergisten lääkkeiden avulla voidaan vähentää AT:n oireita (Tilvis ym. 2011). Samalla tulisi muistaa, että muilla indikaatioilla käytetyt kolinergisesti vaikuttavat lääkkeet saattavat provosoida tai pahentaa AT-potilaan oireita.

Tärkeitä muistisairaahan yleishoidossa huomioitavia sairausryhmiä ja -tiloja ovat sydän- ja verisuonisairaudet, tuki- ja liikuntaelinsairaudet, mielenterveyden häiriöt, vajaa- ja aliravitseminen ja painon muutokset, aistien heikentynyt toiminta sekä virtsa- ja ulosteinkontinenssi (Viramo ja Strandberg 2010). Erityisesti AT-potilailla aliravitseminen ja laihtuminen ovat yleisiä; riski on jopa 2-3-kertainen ikäverrokkeihin nähden. Yleishoidossa on tärkeää arvioida säännöllisesti lääkkeiden tarpeellisuutta ja lopettaa tarpeettomat hoidot.

**Taulukko 14. Iäkkään dementiapotilaan tilaa sekundaarisesti heikentäviä tekijöitä (Sulkava 2006)**

Depressio	Muiden lääkkeiden sivuvaikutukset ja interaktiot
Ahdistuneisuus ja turvattomuus	Yksinäisyys ja virikkeettömyys
Somaattiset sairaudet	Laitostuminen
Liian matala verenpaine	Rauhoittavat lääkkeet

## 7.2. Lääkehoidon ongelmia

AT-potilaiden lääkehoito voi olla haastavaa; lääkeannostelussa saattaa tapahtua virheitä ja vasteen arviointi voi olla vaikeaa (Hartikainen 2010). Lääkkeiden aloitus on tehtävä annosta hitaasti nostaen ja vastetta arvioiden. Jo käytössä olevien lääkkeiden vastetta ja tarvetta tulisi arvioida noin puolen vuoden välein.

AT:ta sairastaville lääkehaittoja aiheutuu lääkkeistä, jotka voivat haitata keskushermoston toimintaa esim. aiheuttamalla deliriumia tai lisäämällä kaatumisriskiä (Hartikainen 2010). Yksi ongelmallinen lääkeryhmä ovat antikolinergit, jotka salpaavat nikotiinireseptoreja tai kliinisesti merkittäviä muskariinireseptoreja joko keskushermostossa tai perifeerisesti. Kognitiivisista ongelmista kärsivillä iäkkäillä kaatumisen ilmaantuvuus on kaksinkertainen kognitiivisesti terveisiin verrattuna. Kaatumisriskiä lisäävät myös uni- ja masennuslääkkeet, rauhoittavat lääkkeet ja antipsykootit. Bentsodiatsepiinien ja masennuslääkkeiden käyttäjien kaatumisriski on kaksinkertainen näitä lääkkeitä käyttämättömiin verrattuna.

Puhtaita antikolinergejä ovat pakkoinkontinenssin ja keuhkohtaumataudin lääkkeet sekä muutama Parkinsonin taudin lääke ja yksittäinen spasmolyytti (Hartikainen 2010). Muita muskariinireseptoreihin vaikuttavia lääkkeitä ovat eräät trisykliset masennuslääkkeet ja perinteisistä antipsykootteista fentiatsiinijohdokset sekä tioksantiinit. Nämä lääkeaineet on lueteltu taulukossa 15.

**Taulukko 15. AT-potilaille haitallisia antikolinergejä ja muskariinireseptoreihin vaikuttavia lääkeaineita** (Hartikainen 2010)

<b>Pakko-inkontinenssin lääkkeet</b>	<b>Keuhkohtaumataudin lääkkeet</b>	<b>Parkinsonin taudin lääkkeet</b>	<b>Spasmolyytit</b>	<b>Trisykliset masennuslääkkeet</b>	<b>Perinteiset antipsykootit</b>
oksibutiini	tiotropiumbromidi	biperideeni	orfenadiini	amitriptyliini	<i>fentiatsiinijohdokset:</i>
tolterodiini	tropium	amantadiini		nortriptyliini	perfenatsiini
darifenasiini				klomipramiini	klooripromatsiini
fesoterodiini				doksepiini	levomepromat-siini
solifenasiini					prokloori-peratsiini
tropiumbromidi					flufenatsiini
					diksyratsiini
					perisiatsiini
					<i>tioksantiinit:</i>
					tsuklopentiksoli
					klooriprotikseeni
					flupentiksoli

Kanadassa on tutkittu asetyylikolinesteraasin estäjien (AKE-lääkkeiden) käyttöä hoidettaessa yli 65-vuotiaita potilaita (Herrmann ym. 2007). Potilailla oli keskimäärin 26 lääkärikäyntiä

AKE-estäjän aloitusta edeltävänä vuonna ja valtaosalla ensimmäinen lääke oli donepetsiili. Lääkettä aloitettaessa 37%:lla oli käytössä jokin sopimaton antikolinerginen lääke, joka saattoi pahentaa muistioireita ja kumota AKE-estäjän vaikutuksen. Tutkimuksessa potilaat käyttivät AKE-estäjää sen aloituksen jälkeen keskimäärin 2,5 vuotta. Noin 43% käytti jatkuvasti aloitusannosta ja 6%:lla lääkettä oli vaihdettu seurannan aikana.

Pitkäaikaiseen lääkehoitoon liittyy ongelma; AKE:n määrän lisääntyminen kompensoivien mekanismien kautta (Pirttilä ym. 2010). Ilmiö selittää AKE-lääkkeiden oireenmukaisen tehon heikkenemisen. Donepetsiilin ja galantamiinin on osoitettu lisäävän likvorin AKE-aktiivisuutta, mutta rivastigmiinin pitkäaikaiseenkaan käyttöön ei ole havaittu liittyvän kompensatorista AKE:n määrän lisääntymistä.

AKE-estäjät aiheuttavat haittavaikutuksia, esim. ripulia, pahoinvointia, oksentelua, lihaskrampeja, vähentynyttä ruokahalua ja painonlaskua, lisääntynyttä vatsahapon tuotantoa sekä epänormaaleja unia (Lee ym. 2010). Oireet esiintyvät yleensä lääkityksen alussa ja ovat annoksesta riippuvaisia (Färkkilä ja Pirttilä 2011). Yhteiskäyttöä muiden kolinergisten agonistien (myrkytysvaara) ja sentraalisesti vaikuttavien antikolinergien (tehon menetys) kanssa tulisi välttää. Astmaa ja sydämen johtumishäiriöitä sairastavilla henkilöillä AKE-estäjien käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta. Taulukossa 16 on listattu vasta-aiheita muistisairauslääkitykselle. Tavallisimpia haittoja ja yhteisvaikutuksia on lueteltu taulukossa 17.

**Taulukko 16. Vasta-aiheita muistisairauslääkitykselle** (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010)

Asetylikoliiniesteraasin estäjät	Memantiini
<b>Ehdottomat vasta-aiheet</b>	
Todettu yliherkkyys valmisteelle	Todettu yliherkkyys valmisteelle
Sairas sinus-oireyhtymä, ellei potilaalla ole tahdistinta	
Tuore mahahaava tai suolistoleikkaus (alle 6kk)	
<b>Käyttöä syytä välttää tai suurta varovaisuutta noudatettava</b>	
Vaikea keuhkoastma tai keuhkohtaumatauti	Munuaisten vaikea vajaatoiminta
Munuaisten tai maksan vaikea vajaatoiminta	Yhteensopimattomuus muun lääkityksen kanssa (mm. amantadiini, ketamiini, dekstrometorfaani)
Tuore sydäninfarkti (alle 3kk)	
Yhteensopimattomuus muun lääkityksen kanssa (mm. antikolinergit)	

Hoitomyöntyvyydellä on suuri merkitys hoidon onnistumisessa (Schwalbe 2010). Saksassa tutkittiin AT-potilaiden hoitomyöntyvyyttä ja sitoutuneisuutta hoitoon. Tutkimuksessa oli mukana 31 potilasta ja heitä seurattiin yli puolen vuoden ajan. Keskimääräinen hoitomyöntyvyys oli hyvä, mutta potilaiden kesken esiintyi suurta vaihtelua: mediaani päivittäinen hoitomyöntyvyys oli 94% ja vaihteluväli oli 48–99%. Kymmenen potilasta (32%) oli hoitoon sitoutumattomia ainakin yhden kuukauden ajan. Yhdellä kuudesosalla donepetsiilia käyttävistä potilaista esiintyi jaksoja, jolloin lääkityksen teho oli laskenut hoitoon sitoutumattomuuden vuoksi.

Samassa tutkimuksessa selvitettiin pienemmällä potilasryhmällä (12 potilasta), kuinka hyvä hoitomyöntyvyyden tulisi olla, jotta donepetsiilin terapeuttinen teho ei heikkenisi (Schwalbe 2010). Tutkimuksessa kolme potilaista sai 5mg ja yhdeksän potilasta 10mg donepetsiilia kerran päivässä. 5mg-ryhmässä kahden tai useamman annoksen unohtaminen ja 10mg-ryhmässä kolmen tai useamman lääkeannoksen unohtaminen aiheutti puutteita lääkityksen vakaan tilaan pitoisuudessa. Keskimääräinen hoitomyöntyvyys vaikuttaa siis hyvältä, mutta potilaiden kesken esiintyy suurta vaihtelua ja puutteellinen hoitoon sitoutumattomuus voi heikentää lääkehoidon tehoa.

**Taulukko 17. AT-lääkkeiden yleisimpiä haitta- ja yhteisvaikutuksia** (Keränen 2006, Pirttilä ym. 2010, Pharmaca Fennica 2011)

	<b>Haittavaikutuksia</b>	<b>Yhteisvaikutuksia</b>
<b>Donepetsiili</b>	ripuli, lihaskouristukset, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, unettomuus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ketokonatsoli, fluoksetiini ja muut CYP3A4 ja 2D6:ta estävät lääkkeet voivat estää donepetsiilin hajoamista.</li> <li>- Entsyymi-induktorit kuten karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini ja alkoholi saattavat laskea sen pitoisuutta.</li> <li>- Ei vaikuta teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin kinetiikkaan.</li> </ul>
<b>Rivastigmiini</b>	GI-vaikutukset, pahoinvointi, oksentelu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Saattaa tehostaa suksinyylikoliinin kaltaisten lihasrelaksanttien vaikutusta anestesian aikana.</li> <li>- Voi häiritä antikolinergisten lääkkeiden vaikutusta ja estää muiden lääkkeiden BuKE-välitteistä metaboliaa.</li> </ul>
<b>Galantamiini</b>	pahoinvointi, oksentelu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini, erytromysiini ja ketokonatsoli hidastavat galantamiinin metaboloitumista ja lisäävät kolinergisten haittavaikutusten esiintyvyyttä.</li> <li>- Voi hidastaa pulssia digoksiinin tai beetasalpaajien kanssa käytettynä.</li> </ul>
<b>Memantiini</b>	huimaus, päänsärky, ummetus, uneliaisuus, kohonnut verenpaine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voimistaa levodopan, dopamiiniagonistien ja antikolinergien vaikutusta. Barbituraattien ja neuroleptien vaikutus voi heikentyä.</li> <li>- Amantadiinin, mahdollisesti myös ketamiinin ja dekstrometorfaanin kanssa voi altistaa farmakotoksiselle psykoosille.</li> <li>- Lääkkeet, jotka käyttävät samaa munuaisten kationikuljetusjärjestelmää kuin memantiini (esim. simetidiini, ranitidiini, prokainamidi, kinidiini, nikotiini) voivat nostaa plasmapitoisuutta.</li> <li>- Voi laskea hydroklooritiatsidin pitoisuutta.</li> <li>- Varfariinin kanssa saattaa nostaa INR-arvoa.</li> <li>- Virtsan pH:ta suurettavat tekijät (esim. runsaasti antasideja) saattaa heikentää memantiinin eliminaatiota.</li> <li>- Ei vaikuta donepetsiilin farmakokinetiikkaan.</li> </ul>



## **OSA II: ERIKOISTYÖ**

### **8. TUTKIMUKSEN TAUSTA JA TAVOITTEET**

#### **8.1. Tutkimuksen tausta**

Alzheimerin tauti (AT) on hitaasti ja tasaisesti etenevä aivosairaus, johon liittyy aivoalueiden ja neurokemiallisten järjestelmien vaurioituminen (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Sen merkittävin oire on muistin heikentyminen (Juva 2011). Sairauteen liittyy myös käytösoireita, minkä vuoksi monella Alzheimer-potilaalla on käytössä Alzheimerin tauti-lääkkeiden lisäksi myös psyykenlääkkeitä (Ballard ym. 2011). Todennäköisyys sairastua Alzheimerin tautiin kasvaa iän myötä. Vanhusten osuus väestöstä on kaksinkertaistunut verrattuna 50-lukuun ja elinikä pitenee edelleen (Tilvis ym. 2011). Mitä pidemmälle Alzheimerin tauti etenee, sitä vähemmän potilaat kykenevät huolehtimaan omasta lääkityksestään. Tällöin erityisesti Alzheimer-potilaiden omaishoitajat ja hoitajat tarvitsevat luotettavaa tietoa, jotta lääkehoito onnistuisi optimaalisella tavalla.

Kuopion Lääkeinformaatiokeskus (KLIK) on vuosina 2001–2011 toiminut lääketietopalvelu, joka on suunnattu lääkkeiden käyttäjille, heidän omaisilleen sekä terveydenhuollon ammattilaisille, kuten lääkäreille, hoitajille ja farmasisteille (Itä-Suomen yliopiston verkkoapteekki 2010). Sen tehtävänä on parantaa lääketiedon saatavuutta hyödyntämällä suurta määrää luotettavia tietolähteitä ja laajaa asiantuntijaverkostoa. KLIKissä työskentelee farmaseutteja ja proviisoreita. Puhelimitse kysymyksiä voi lähettää vuoden jokaisena päivänä klo 8-22, mutta osa kysymyksistä tulee myös sähköpostitse tai faksilla. KLIK vastaanottaa noin 1000 puhelua kuukausittain (Laitinen ym. 2010). Vuoteen 2010 mennessä tietokantaan oli tallennettu jo yli 90 000 dokumentointilomaketta, joten tietokanta on varsin laaja. Vuosittain kysytyimpiä aiheita ovat yhteisvaikutukset sekä lääkkeen annostus ja käyttö. Lääketietokeskus ja Itä-Suomen yliopisto perustivat vuoden 2012 alussa Kansallinen Lääkeinformaatiokeskus KLIK Oy:n (Lääketietokeskus 2012). Kansallinen Lääkeinformaatiokeskus jatkaa KLIKin lääkeneuvontapalveluita ja toiminta jatkuu Kuopiossa keskeytyksettä.

Lääkeinformaatiokeskuksesta voi kysyä mm. lääkkeiden perustiedoista, yhteisvaikutuksista, haittavaikutuksista, annostuksesta, tehon vertailusta, saatavuudesta, hinnoista, korvattavuudesta, rohdos- ja vaihtohtolääkkeistä, lääkkeen tunnistamisesta, raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä, lääkkeiden säilytyksestä ja säilyvyydestä sekä iv-annostelusta.

KLIKiin saapuneet kysymykset ja niihin annetut vastaukset on dokumentoitu sähköisesti kysymys-vastaus-lomakkeelle (liite 1). Lomake sisältää mm. kysymyksen perustiedot kuten päivämäärän, mistä päin Suomea kysymys on tullut ja mitä kautta (esim. puhelin, sähköposti) sekä kysyjän statuksen (esim. potilas, omainen, farmaseutti, lääkäri); asiakkaan tiedot kuten sukupuolen ja iän; kysyjän kysymyksen ja siihen annetun vastauksen; kysymykseen liittyneiden lääkeaineiden ATC-koodit (anatomis-terapeuttis-kemiallinen luokitus), kysymyksen ongelmaluokan (esim. yhteisvaikutukset, haittavaikutukset, säilyvyys) sekä vastaamisessa käytetyt tietolähteet.

Tutkimukseni kohteeksi on valittu Alzheimerin tauti-lääkitys, sillä väestömme vanhetessa Alzheimerin taudin merkitys korostuu ja tiedontarve lisääntyy. Tutkimukseni pyrkii valottamaan, millainen tieto Alzheimerin tauti-lääkityksestä on tarpeellista ja ketkä tietoa eniten tarvitsevat. Pohdin myös, tarvitaanko markkinoille uusia informaatiokanavia ja/tai - palveluita, millaisia niiden tulisi olla ja voisiko tutkimukseni tuloksia käyttää tukena niiden rakentamisessa.

## **8.2. Tutkimuksen tavoitteet**

Tutkimuksen päätavoitteena on tarkastella KLIK:iin tulleita Alzheimerin taudin lääkitykseen liittyviä kysymyksiä. Erityisesti pyrittiin selvittämään

- ketkä tarvitsevat tietoa Alzheimerin taudin lääkityksestä
- mihin lääkkeisiin kysymykset liittyvät
- minkälaisia ongelmia Alzheimerin taudin lääkitykseen liittyy
- miten tiedon tarve ja Alzheimerin taudin lääkitykseen liittyvät ongelmat ovat muuttuneet 10 vuoden aikana

## **9. TUTKIMUSAINEISTO JA – MENETELMÄ**

### **9.1. Aineisto**

Tutkimusaineisto koostui Kuopion Lääkeinformaatiokeskuksen (KLIK) tietokantaan vuosina 2002–2011 tallennetuista kysymys-vastauspareista (tekstissä näistä käytetään pelkkää termiä ”kysymys”), jotka liittyivät Alzheimerin taudin lääkitykseen. Kysymyksen katsottiin koskevan AT:n lääkitystä, jos potilaan taustatiedoissa oli mainittu AT tai hänen lääkelistassaan oli jokin dementiaalääke. Kysymykset haettiin kahdella eri hakusanalla KLIKin tietokannasta: 1) Alzheimer (poislukien ATC-koodin N06D) ja 2) ATC-koodilla N06D. ATC-

koodi N06D kattaa dementialääkkeet eli donepetsiilin, rivastigmiinin, galantamiinin ja memantiinin.

Hakua vastaavia kysymyksiä löytyi yhteensä 618. Aineistosta poissuljettiin kysymykset jotka esiintyivät kaksi kertaa (48 kappaletta), epärelevantit kysymykset (12 kappaletta) ja kysymykset, joissa esiintyi enemmän kuin 25 lääkeainetta (1 kappale). Epärelevanteiksi luokiteltiin kysymykset, joissa tiedusteltiin pelkästä muistioireesta, kuten unohtelun yleistymisestä tai muistin huonontumisesta, mutta ei varsinaisesti AT:sta (esimerkiksi jonkin luontaistuotteen sopivuudesta muistihäiriöiden hoitoon) sekä kysymykset, joissa esimerkiksi AT esiintyi pelkässä vastauksessa, mutta ei ollut relevantti kysymyksen kannalta. Analysoitu aineisto sisälsi yhteensä 557 kysymystä.

## **9.2. Tutkimusmenetelmät**

Kustakin dokumentointilomakkeesta kirjattiin kysymyksen tunniste, päivämäärä, tuloreitti (esim. puhelin, sähköposti, Internet-lomake), kysyjän status (esim. omainen, potilas, hoitaja, farmaseutti), AT-potilaan ikä ja sukupuoli, kysymyksessä mainittujen lääkeaineiden ATC-koodit, ongelmaluokat (esim. yhteisvaikutukset, haittavaikutukset, hoito-ohjeet) sekä vastauksessa käytetyt lähteet (liite 2). Mikäli kysymyksen ongelmaluokan koodi tai kysymyksessä mainitun lääkeaineen/alkoholin ATC-koodi puuttui dokumentointilomakkeesta, lisättiin se tietoja syötettäessä SPSS tilasto-ohjelmaan. Tiedot poimittiin dokumentointilomakkeeseen tallennetusta kysymyksestä.

Kysymykset luokiteltiin kahteen luokkaan. Kysymys luokiteltiin kysymysluokkaan 1, mikäli se oli suoraan AT-lääkkeestä tai lääkelistasta, jossa AT-lääke oli osallisena ja kysyttiin yleisesti esim. kaikkien näiden lääkkeiden haitoista tai yhteensopivuudesta. Kysymysluokkaan 2 luokiteltiin kysymys, mikäli se oli esitetty jostakin muusta kuin AT-lääkkeestä. Tilastointiohjelmana käytettiin IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows -ohjelmaa. Ohjelman avulla laskettiin aineistosta frekvenssejä ja muodostettiin ristiintaulukointeja. Kuvaajat piirrettiin Microsoft Office Excel 2007-ohjelman avulla. Tekstinkäsittelyohjelmana käytettiin Microsoft Office Word 2007-ohjelmaa.

Tutkimuksessa valittiin lähempään tarkasteluun tiettyjä keskushermostoon vaikuttavia aineita. Lääkeaineet valittiin käymällä ensin läpi tavanomaisimpia kysymyksissä esiintyneitä keskushermostoon vaikuttavia lääkeaineita, analysoimalla niiden esiintymisfrekvenssit SPSS-ohjelman avulla ja valitsemalla niistä yleisimmin esiintyneet. Tarkempaan tarkasteluun

valittiin lopulta ketiapiini, risperidoni, oksatsepaami, loratsepaami, tematsepaami, tsopikloni, sitalopraami ja mirtatsapiini.

Tarkasteltaessa AT-potilaiden lääkitystä lääkeaineryhmittäin käytettiin apuna anatomis-terapeuttis-kemiallista (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) luokitusta, jossa lääkkeet on jaettu ryhmiin sen mukaan, mihin elimeen tai elinjärjestelmään ne vaikuttavat sekä niiden kemiallisten, farmakologisten ja terapeuttisten ominaisuuksien mukaan (Fimea 2012). ATC-järjestelmässä lääkkeet on luokiteltu viiteen eritasoiseen ryhmään ja edelleen neljään alatasoon. Pääryhmiä on 14 (1. taso). Tasot 2 ja 3 ovat terapeuttisia/farmakologisia alaryhmiä, 4. taso ilmaisee joko farmakologisen, kemiallisen tai terapeuttisen ryhmän, johon lääke kuuluu ja 5. taso yksittäisen kemiallisen aineen tai yhdistelmävalmisteen aineyhdistelmän. Toisessa, kolmannessa ja neljännessä tasossa käytetään tunnistamiseen farmakologisia alaryhmiä silloin, kun niitä on pidetty tarkoituksenmukaisempina kuin terapeuttisia tai kemiallisia alaryhmiä.

## **10. TULOKSET**

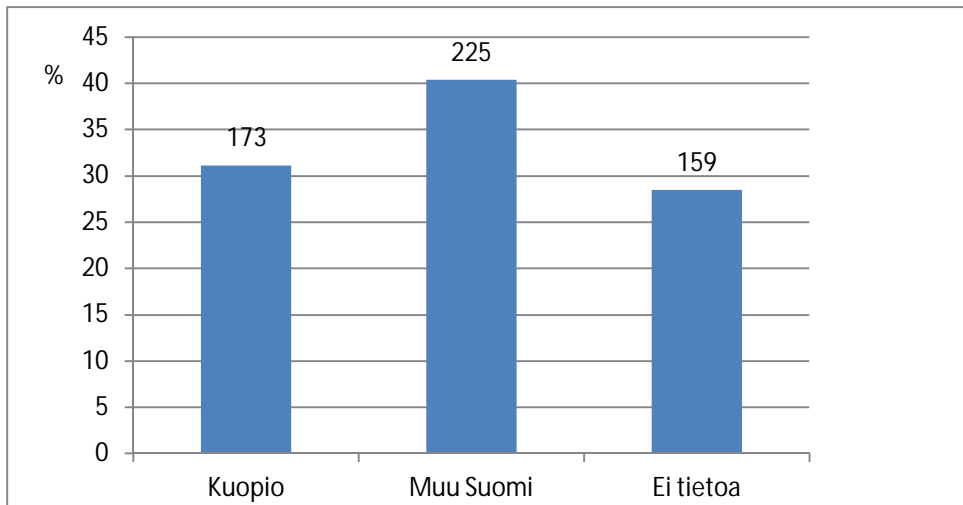
Tulososio on rakennettu siten, että aluksi käsitellään yleisellä tasolla tutkimusaineistossa esiintyneitä AT-potilaiden lääkitykseen liittyviä kysymyksiä. Tämän jälkeen edetään kohti kysymyksissä esiintyneitä lääkeaineryhmiä ja lopulta tarkastellaan AT-lääkkeitä ja yksittäisiä lääkeaineita. Kappaleisiin on liitetty myös esimerkkejä kysymyksistä. Esimerkeiksi on valittu tutkimusaineistolle tyypillisiä tai erityisen mielenkiintoisia kysymyksiä. Viimeisenä tarkastellaan kysymysten muuttumista 10 vuoden aikavälillä.

### **10.1. Yleistä Alzheimerin taudin lääkityksestä kysytyistä kysymyksistä**

Kappaleessa käydään läpi, mistä osasta Suomea AT-lääkitykseen liittyvät kysymykset ovat saapuneet, mitä kautta ne ovat tulleet (esim. puhelin, sähköposti), ketkä ovat tiedusteluita esittäneet, minkä ikäisiä ja mitä sukupuolta potilaat ovat sekä mistä ongelmaluokista on tiedusteltu eniten.

### 10.1.1. Mistä kysymykset on kysytty

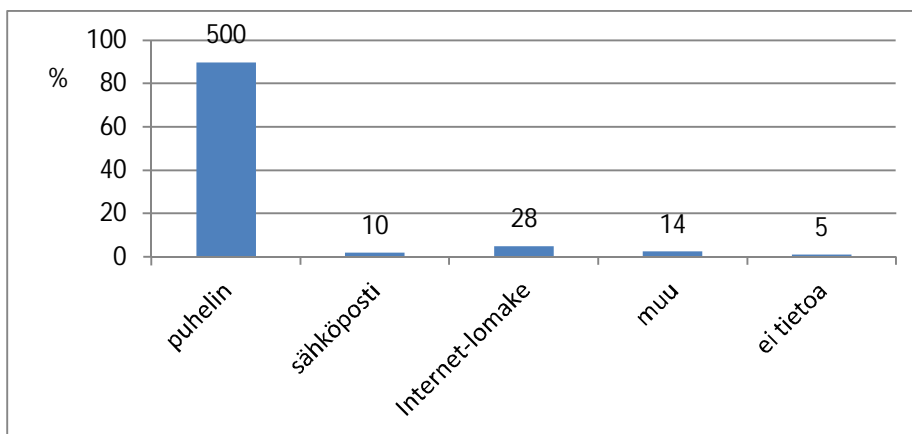
Suuri osa (lähes 30%) kysymysten tulopaikasta oli jäänyt kirjaamatta. Kirjatuista kysymyksistä 40% saapui muualta Suomesta ja hieman yli 30% Kuopiosta (kuva 8).



**Kuva 8.** Mistä Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 tulleet AT-lääkitykseen liittyneet tiedustelut (n=557) ovat saapuneet

### 10.1.2. Kysymysten saapumisreitti

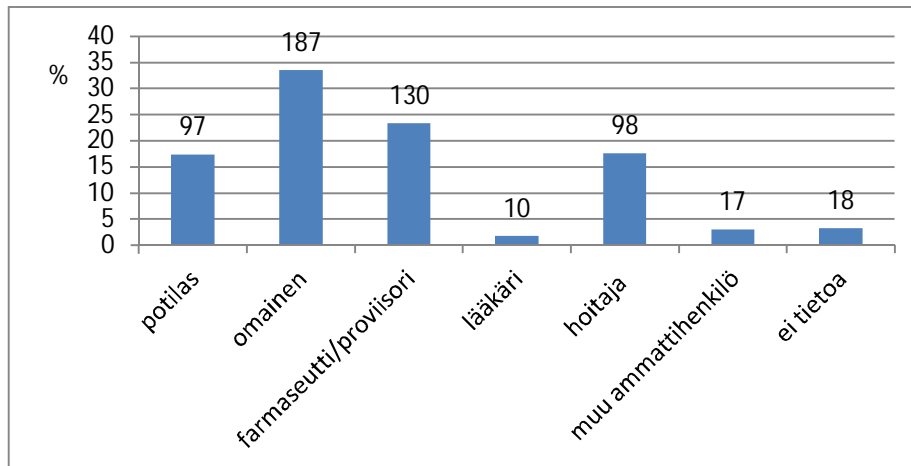
Lähes 90% kysymyksistä saapui puhelimitse. Toiseksi eniten (5%) kysymyksistä lähetettiin Internet-lomakkeella. Muutamia kysymyksiä tuli myös sähköpostitse tai muuta kautta (esim. kysymys oli esitetty henkilökohtaisesti) (kuva 9).



**Kuva 9.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 tulleiden AT-lääkitykseen liittyneiden kysymysten (n=557) saapumisreitti

### 10.1.3. Kysyjät

Omaiset esittivät eniten kysymyksiä AT:iin liittyen; noin yksi kolmasosa oli heidän esittämiään. Toiseksi eniten, noin neljäsosan, AT-potilaiden lääkitykseen liittyvistä kysymyksistä esittivät farmaseutit/proviisorit. Potilaat ja hoitajat kysyivät lähes saman verran, alle viidesosan AT:n lääkitykseen liittyvistä kysymyksistä. Muiden ammattihenkilöiden ja lääkärin esittämät kysymykset olivat vain murto-osa kysymysten kokonaismäärästä (kuva 10).



**Kuva 10.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyneiden kysymysten (n=557) esittäjien jakauma

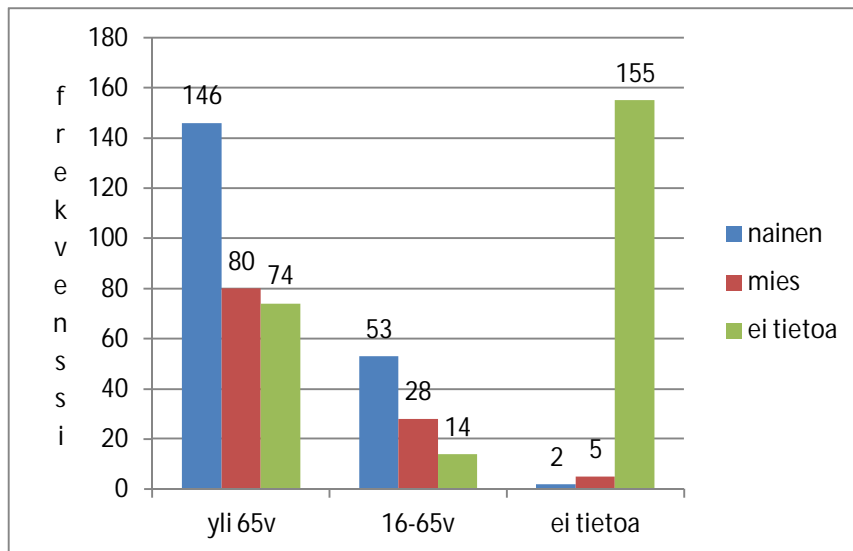
#### Esimerkkikysymyksiä eri kysyjäryhmistä

**Omainen:** " Miehelläni on käytössä Norvasc ja Ebixa 20 mg. Viime keväästä asti on huipannut ja mies ollut tosi unelias. Välillä Ebixa meni vain 10 mgx1 ja silloin tilanne oli parempi. Jossain vaiheessa kokeiltiin myös toista Alzheimerin tauti-lääkettä, mutta se ei sopinut. Miehelläni on asbestikeuhkot. Voivatko nämä lääkkeet aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta ja hengenahdistusta? Miten saan mieheni lääkäriin? " **Vastaus:** " Ebixa voi aiheuttaa yleisenä häirtana uneliaisuutta ja huimausta. Lääkärin kanssa tulisi keskustella lääkkeen käytöstä ja annostelusta. Norvasc kuuluu kalsiumkanavan salpaajiin, joita käytetään verenpainepotilailla, joilla on esimerkiksi astma. Jos teillä käy kotisairaanhoidaja, hänen kanssa voisi yrittää suostutella miestä lääkäriin."

**Hoitaja:** " Potilaalla ripulia, aiheutuuko se kenties lääkkeistä: Reminyl, Omnic, Zocor, Cozaar, Furesis, Thyroxin?" **Vastaus:** " Reminyl voi aiheuttaa ripulia. Kannattaa keskustella asiasta hoitavan lääkärin kanssa."

#### 10.1.4. Potilaat

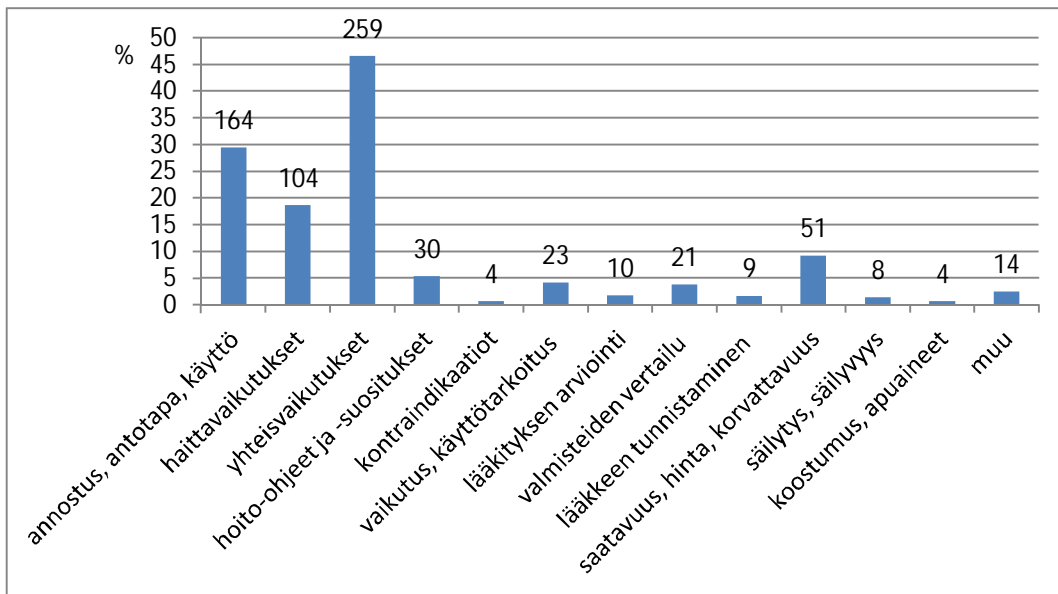
Kysymysten potilaiden sukupuoli oli jäänyt kirjaamatta lähes puolesta (noin 44%) kysymyksistä. Loput 56% jakautuivat siten, että 36% potilaista oli naisia ja 20% miehiä. Suurin osa, noin 54%, potilaista oli yli 65-vuotiaita vanhuksia. 17% oli 16–65-vuotiaita ja lopuilta 29% ikää ei ollut kirjattu laisinkaan (kuva 11).



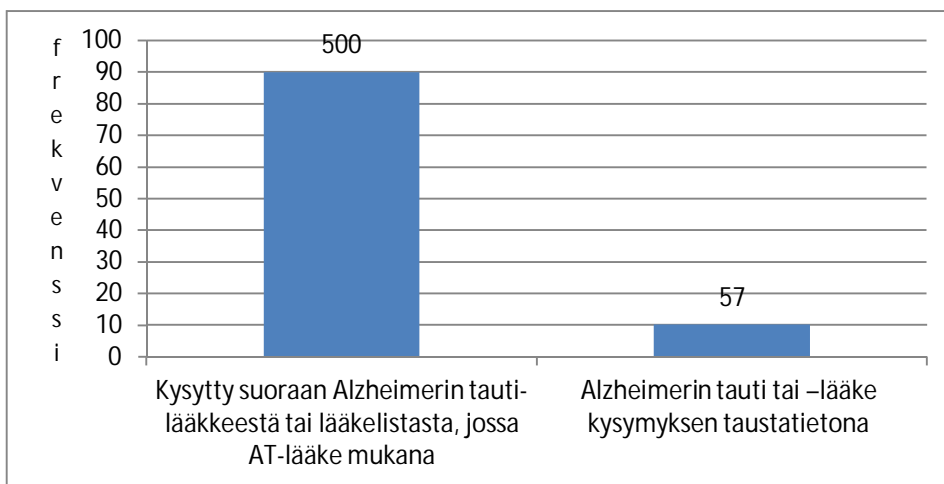
**Kuva 11.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyneiden kysymysten (n=557) potilaiden ikä- ja sukupuolijakauma

#### 10.1.5. Ongelmaluokat

Valtaosa, lähes puolet kysymyksistä koski yhteisvaikutuksia. Toiseksi eniten, noin kolmasosassa kysymyksistä, kysyttiin lääkkeiden annostuksesta, antotavasta ja käytöstä. Kolmanneksi eniten, vajaassa viidesosassa kysymyksistä, tiedusteltiin haittavaikutuksista. Neljänneksi kysytyin aihe oli saatavuus, hinta ja korvattavuus ja viidenneksi hoito-ohjeet ja suositukset (kuva 12). 90% kysymyksistä koski joko suoraan AT-lääkettä tai lääkelistaa, jossa AT-lääke oli mukana. 10% AT tai AT-lääke oli mainittu kysymyksen taustatietona (kuva 13).



**Kuva 12.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyneiden kysymysten (n=557) ongelmaluokkien jakauma



**Kuva 13.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyneiden tiedustelujen (n=557) kysymysluokkien jakauma

Potilaat itse olivat eniten kiinnostuneita AT-lääkkeiden yhteisvaikutuksista (52% potilaiden kysymyksistä) ja toiseksi eniten annostuksesta, antotavasta ja käytöstä (23%). Kolmanneksi eniten potilaat kysyivät haittavaikutuksista (14%) sekä saatavuudesta, hinnasta ja korvattavuudesta (12%). Myös omaisia kiinnostivat eniten yhteisvaikutukset (44% omaisten kysymyksistä), haittavaikutukset (26%) sekä annostus, antotapa ja käyttö (21%). Farmaseuttien/proviisorien tiedustelut painottuivat voimakkaasti yhteisvaikutuksiin (55%) ja annostukseen, antotapaan ja käyttöön (40%). Hoitajia eniten kiinnostivat kysymykset koskivat annostusta, antotapaa ja käyttöä (42%). Toiseksi eniten hoitajat kysyivät yhteisvaikutuksista



(39%) ja kolmanneksi eniten haitoista (23%). Lääkäreiden ja muiden ammattihenkilöiden esittämiä kysymyksiä ei ollut paljon, mutta eniten he tiedustelivat yhteisvaikutuksista. Prosentuaalisesti eniten kysyttiin yhteisvaikutuksista: farmaseutit/proviisorit (55%), potilaat (52%) ja lääkärit (50%). Toiseksi eniten tiedusteltiin annostuksesta, antotavasta ja käytöstä: hoitajat (42%) ja farmaseutit/proviisorit (40%). Tulokset on koottu taulukkoon 18.

**Taulukko 18.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyneiden tiedustelujen (n=557) ongelmaluokkien jakautuminen kysyjäryhmittäin. Suluissa prosenttiosuus kaikista kysyjäryhmän tiedusteluista.

	potilas (n=97)	omainen (n=187)	farmaseutti/ proviisori (n=130)	lääkäri (n=10)	hoitaja (n=98)	muu ammatti- henkilö (n=17)	ei tietoa (n=18)
<b>annostus, antotapa, käyttö</b>	22 (23)	40 (21)	52 (40)	2 (20)	41 (42)	2 (12)	5 (28)
<b>haittavaikutukset</b>	14 (14)	48 (26)	11 (8)	0 (0)	23 (23)	3 (18)	4 (22)
<b>yhteisvaikutukset</b>	50 (52)	82 (44)	71 (55)	5 (50)	38 (39)	8 (47)	5 (28)
<b>hoito-ohjeet ja - suositukset</b>	7 (7)	11 (6)	6 (5)	0 (0)	6 (6)	0 (0)	0 (0)
<b>kontraindikaatiot</b>	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<b>vaikutus, käyttötarkoitus</b>	4 (4)	16 (9)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (6)	0 (0)
<b>lääkityksen arviointi</b>	0 (0)	5 (3)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (11)
<b>valmisteiden vertailu</b>	3(3)	13 (7)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
<b>lääkkeen tunnistaminen</b>	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
<b>saatavuus, hinta, korvattavuus</b>	12 (12)	19 (10)	4 (3)	3 (30)	6 (6)	5 (29)	2 (0)
<b>säilytys, säilyvyys</b>	3 (3)	2 (1)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<b>koostumus, apuaineet</b>	1 (1)	2 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>muu</b>	5 (5)	3 (2)	1 (1)	1 (10)	4 (4)	0 (0)	0 (0)

## **Esimerkkikysymyksiä eri ongelmaluokista**

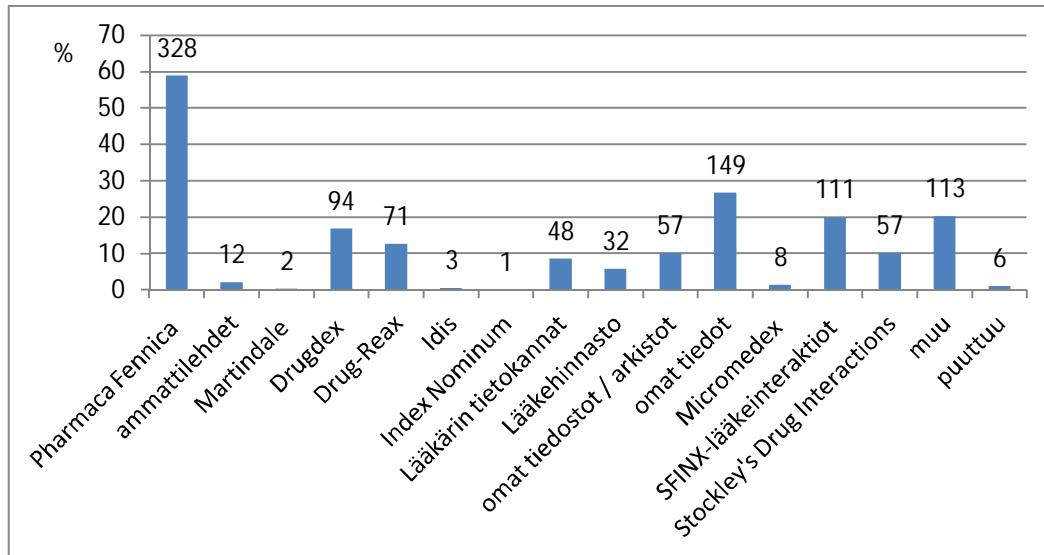
**Proviisori:** "Löydättekö yhteisvaikutuksia oheisesta lääkityksestä. SFINXin olemme jo katsoneet. Lääkkeet: Atarax 25mg, Calcichew D3 forte, Duphalac, Ebixa 10mg, Emconcor 5mg, Furesis 20mg, Lantus, Marevan forte 5mg, Melatoniini 3mg, Panadol 500mg, Persantin 75mg, Simvastatiini 10mg, Tenox 10mg." **Vastaus:** "Lexi-Interact -ohjelman mukaan lääkityksessä ei ole välitöntä muutoksen tarvetta. Seuraavia yhteisvaikutuksia löytyi: Hydroksitsiini lisää sedatiivisten lääkkeiden vaikutusta (tematsepaami) ja lisäksi sillä on antikolinergisiä haittavaikutuksia. Hydroksitsiini kuuluu iäkkäille sopimattomiin lääkkeisiin. Verenvuototaipumusta voivat lisätä simvastatiini, parasetamoli (yli 2 g/pv jatkuvilla annoksilla) ja dipyridamoli. Bisoprololi voi altistaa insuliinin käyttäjän hypoglykemialle (hiukan beeta2-vaikutusta). Lisäksi se voi yhdessä dipyridamolien kanssa aiheuttaa bradykardiaa. Potilaan lääkitystä on syytä muuttaa, jos potilas on väsynyt, häntä huimaa, kaatuilee (ortostaattinen hypotensio) tai saa herkästi mustelmia."

**Potilas:** "Exelon-kapselit -pakkauksessa ja Pharmacassa maininta, että nieltävä kokonaisuena, murskaamatta ja avaamatta. Kuinka ehdoton? Muuttuuko imeytyminen ym., jos ottaa avattuna?" **Vastaus:** "Lääkemuodon puolesta avaaminen käy, jos varmistaa että saa sisällön kokonaan nieltynä. Otetaan mieluiten jonkun seassa, että varmistetaan että se menee sujuvasti ruokatorvesta alas. Kapseleissa ei ole depot- tai enterovaikutusta, joten imeytyminen ei muutu. Emme voi kuitenkaan suositella Pharmacan tekstien vastaisesti; lääkevahingon sattuessa korvausvastuu olisi epäselvä. Valmisteesta on kuitenkin olemassa myös oraaliliuos (ei korvattava)."

### **10.1.6. Tyypillisimpiä kysymyksiä ja käytetyt lähteet**

Tyypillisimmin AT-lääkityksestä kysytyt kysymykset koskivat ottoajankohtaa, lääkityksen lopetusta tai toiseen lääkkeeseen vaihtamista, lääkkeiden murskausta, puolitusta tai kapselin avaamista ja lääkeläastarin puolittamista. KLIKiin saapui myös yleisiä tiedusteluja haittavaikutuksista ja käytöshäiriöistä sekä niiden mahdollisesta yhteydestä tautiin tai tiettyyn lääkitykseen (esim. voivatko käytöshäiriöt johtua jostakin lääkkeestä vai ovatko ne sairauden aiheuttamia). Tavanomaisimpia kysymyksissä esiintyneitä haittoja olivat mm. uneliaisuus, huimaus, hengenahdistus, aggressiivisuus, pahoinvointi, harhat, sekavuus, pelkotilat ja väsymys. Lisäksi tiedusteltiin toimintaohjeita, kun potilaalle oli annettu joko väärän henkilön lääkkeet, omat lääkkeet väärään vuorokaudenaikaan tai väärä annos jotakin lääkettä.

Lähteistä käytetyin oli Pharmaca Fennica, jota käytettiin lähes 60% vastauksista. Muita paljon käytettyjä lähteitä olivat mm. vastaajan omat tiedot, SFINX-lääkeaineinteraktio-tietokanta, Drugdex ja Drug-Reax. ”Muu” lähde tarkoittaa esim. tietyn valmistajan Internet-sivustoa, pakkausselostetta, kirjoja tai muita tietokantoja (kuva 14).



**Kuva 14.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneisiin AT-lääkitykseen liittyneisiin kysymyksiin (n=557) vastaamisessa käytetyt tietolähteet

### Esimerkkejä tyypillisimmistä kysymyksistä

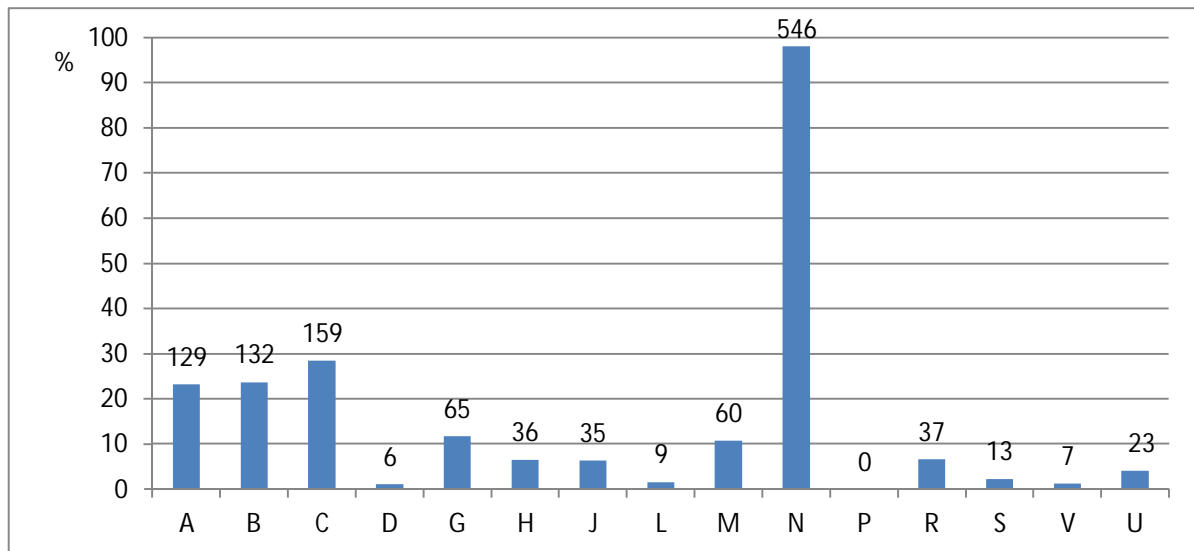
**Hoitaja:** "Annoimme asukkaalle vahingossa väärät lääkkeet eli Zocor, Diformin, Dilmin ja Betaserc? Hänellä on käytössä Atacand, Ciprallex, olvite ja Seroquel pieni annos. Sairastaa Alzheimerin tautia, verenpainetautia ja hänellä on herpes. Onko tästä miten paljon vaaraa? Häntä kyllä tarkkaillaan ja mitataan verenpainetta. Entäs hiili?" **Vastaus:** "Sinänsä lääkkeillä ei ole yhteisvaikutuksia tai vasta-aiheita potilaalle eli sen puolesta ei yksistä annoksista mitään suurempaa vahinkoa todennäköisesti aiheudu, normaaleja häirtavaikutuksia voi toki ilmetä. Asiakkaan vointia ja verenpainetta kannattaa seuralla ja ilmoittaa lääkärille tapahtuneesta. Häneltä voisi vielä tiedustella katsooko hän toimenpiteet kuten lääkehiilen aiheelliseksi."

**Farmaseutti:** "Mistä mahtaa johtua Ariceptin (donepetsiili) ja Reminylin (galantamiini) erilaiset ohjeet ottoajankohdan suhteen. Ariceptin otto illalla juuri ennen nukkumaanmenoa ja Reminyl aamulääke. Eikös molemmat ole kuitenkin antikoliiniesteraaseja ja vaikutus siten samanlainen? Voiko jollain siis Aricept mennä myös aamulääkkeissä?" **Vastaus:** "Ei löydy järkevää syytä, miksi Aricept pitäisi ehdottomasti ottaa iltaisin, jollakin voi siis donepsiili

*mennä myös aamulääkkeissä. Pharmacan tekstiä: Imeytyminen. Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 3-4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suun kautta. Pitoisuus plasmassa ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen. Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 70 tuntia, joten toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut kertaannokset tuottavat vähitellen vakaan tilan. Vakaa tila saavutetaan noin kolmessa viikossa hoidon aloittamisesta. Vakaan tilan saavuttamisen jälkeen plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuus ja siihen liittyvä farmakodynaaminen aktiivisuus eivät juuri vaihtele päivän kuluessa. Ruoka ei vaikuttanut donepetsiilihydrokloridin imeytymiseen."*

## **10.2. Alzheimerin tauti- potilaiden lääkityksen tarkastelua lääkeaineryhmittäin**

AT-potilaan lääkityksestä tiedusteltaessa kysytyin lääkeaineryhmä (546 kysymystä) oli hermostoon vaikuttavat lääkkeet, sillä kaikki AT-lääkkeet ja käytösoirelääkkeet kuuluvat tähän kategoriaan. Muita eniten kysymyksissä esiintyneitä lääkeaineryhmiä olivat sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (159), veritautien lääkkeet (132) ja ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet (129). Näiden lääkeryhmien jälkeen eniten kysyttiin sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeitä ja sukupuolihormoneista (65) sekä tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeitä (60) (kuva 15).



**Kuva 15.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-potilaiden lääkitykseen liittyneiden kysymysten (n=557) jakautuminen lääkeaineryhmittäin

<b>A</b> Ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	<b>M</b> Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet
<b>B</b> Veritautien lääkkeet	<b>N</b> Hermostoon vaikuttavat lääkkeet
<b>C</b> Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet	<b>P</b> Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet
<b>D</b> Ihotautilääkkeet	<b>R</b> Hengityselinten sairauksien lääkkeet
<b>G</b> Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit	<b>S</b> Silmä- ja korvatautien lääkkeet
<b>H</b> Systemisesti käytettävät hormonivalmisteet, lukuun ottamatta sukupuolihormoneja ja insuliineja	<b>V</b> Muut
<b>J</b> Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet	<b>U</b> Vaihtoehtovalmisteet
<b>L</b> Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat	

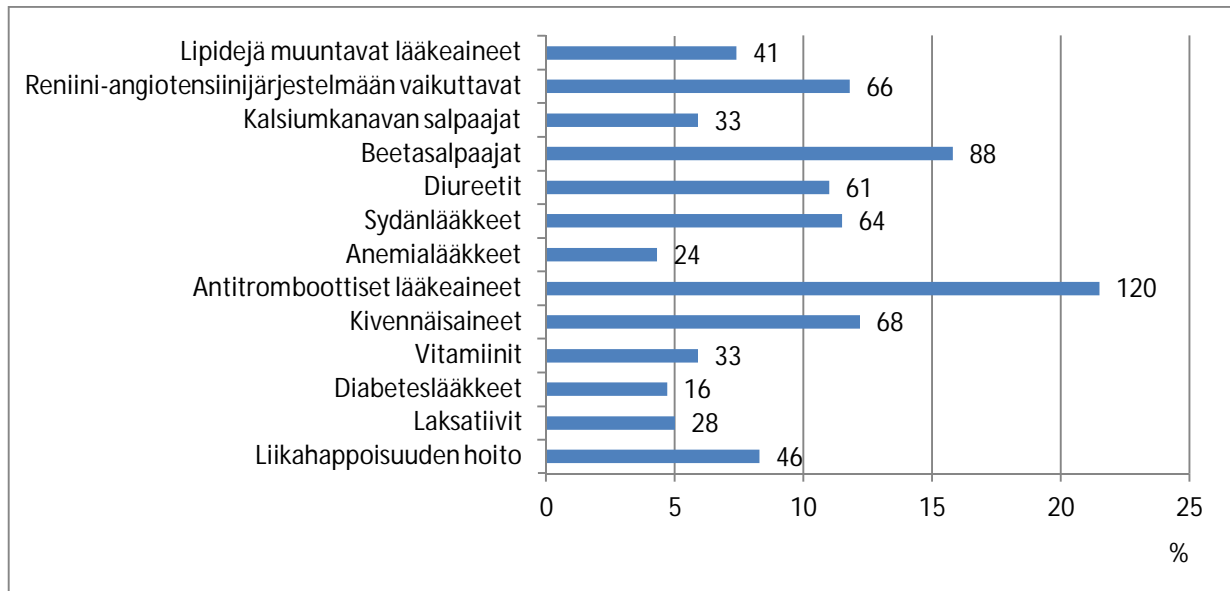
### 10.2.1. Kysymyksissä eniten esiintyneet lääkeaineryhmät

Tiedusteluissa eniten esiintyneitä veritautien lääkkeitä olivat antitromboottiset lääkkeet (120); yli viidesosa kaikista tutkimuksen kysymyksistä liittyi antitromboottisiin lääkeaineisiin. Toiseksi eniten tiedusteltiin anemialääkkeistä (24).

Eniten kysymyksissä esiintyneitä sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä olivat beetasalpaajat (88). Toiseksi eniten kysyttiin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavista lääkkeistä (66), sydänlääkkeistä (64) ja diureeteista (61).

Kysymyksissä eniten esiintyneitä ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeitä olivat kivennäisaineet (esim. kalkki- ja

kaliumvalmisteet) (68) ja liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet (46). Seuraavaksi eniten kysymyksissä esiintyivät vitamiinit (33) ja laksatiivit (28). Kuvassa 16 on eritelty tarkemmin edellä mainittuihin ryhmiin kuuluvien lääkkeiden esiintymistä kysymyksissä.



**Kuva 16.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneissa AT-potilaiden lääkitykseen liittyneissä kysymyksissä eniten esiintyneet ( $f > 15$ ) sydän- ja verisuonisairauksien ( $n=159$ ), veritautien ( $n=132$ ) sekä ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet ( $n=129$ )

### **Esimerkkikysymys antitromboottisesta lääkkeestä**

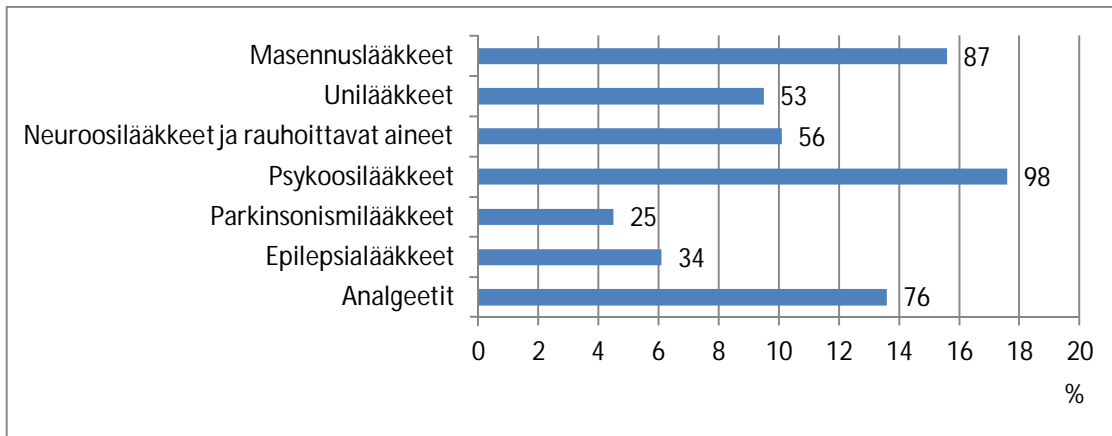
*Potilas:* "Ebixan pakkausseloste varoittaa yhteiskäytöstä veren hyytymistä estävien lääkkeiden kanssa. Mihin tämä perustuu ja onko vaaraa Plavixin käytön yhteydessä?"

*Vastaus:* Yhteisvaikutusohjelmat eivät tunnista mitään ongelmaa. Pharmacasta löytyy seuraava tarina: Markkinoilletulon jälkeen on havaittu yksittäisiä tapauksia kansainvälisen vakioidun suhdeluvun (INR) arvon noususta potilailla, jotka ovat saaneet varfariinia samaan aikaan memantiinin kanssa. Vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan osoitettu memantiinin ja varfariinin välillä, on protrombiini-ajan tai INR-arvon seuranta suositeltava potilaille, jotka saavat oraalista antikoagulanttihoitoa samanaikaisesti memantiinin kanssa. Tämä voisi selittää lauseen, jolle ei löydy tarkempaa perustetta."

### **10.2.2. Kysymyksissä eniten esiintyneet keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet**

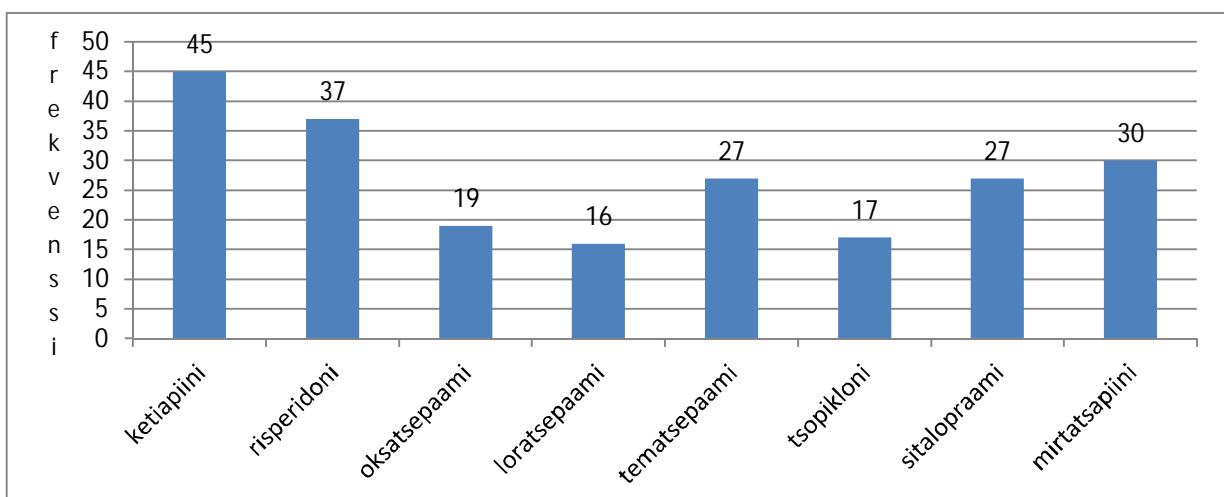
Keskushermostoon vaikuttavista lääkeryhmistä psykoosilääkkeet esiintyivät kysymyksissä eniten (98), masennuslääkkeet toiseksi (87) ja analgeetit kolmanneksi eniten (76). Analgeetti-

ryhmään luetaan mm. opioidit, asetyylisalisyylihappo ja parasetamoli, muttei esim. ibuprofeenia tai ketoprofeenia. Seuraavaksi eniten tiedusteltiin neuroosilääkkeistä ja rauhoittavista aineista (56) sekä unilääkkeistä (53) (kuva 17).



**Kuva 17.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneissa AT-potilaiden lääkitykseen liittyneissä kysymyksissä esiintyneet keskushermostoon vaikuttavat (n=546) lääkeaineet. Dementiaalääkkeet (n=522) puuttuvat kuvasta.

Tutkimuksessa valittiin tiettyjä keskushermostoon vaikuttavia aineita, joita analysoitiin tarkemmin: ketiapiini, risperidoni, oksatsepaami, loratsepaami, tematsepaami, tsopikloni, sitalopraami ja mirtatsapiini. Ketiapiini ja risperidoni kuuluvat psykoosilääkkeisiin, oksatsepaami ja loratsepaami neuroosilääkkeisiin ja rauhoittaviin aineisiin, tematsepaami ja tsopikloni unilääkkeisiin sekä sitalopraami ja mirtatsapiini masennuslääkkeisiin. Näistä eniten esiintyneitä olivat ketiapiini (45), risperidoni (37) ja mirtatsapiini (30) (kuva 18).



**Kuva 18.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneissa AT-potilaiden lääkitykseen liittyneissä kysymyksissä esiintyneitä valikoituja, keskushermostoon vaikuttavia lääkeaineita (n=546)

Kysymysten lukumääriä tarkasteltaessa potilaiden, lääkärien ja muiden ammattihenkilöiden esittämät kysymykset jakautuivat melko tasaisesti kaikkien valikoitujen keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden välillä. Sekä omaiset että hoitajat kysyivät eniten ketiapiiinista ja risperidonista. Farmaseuttien/proviisorien tiedustelut koskivat eniten ketiapiinia ja mirtatsapiinia.

Prosentuaalisesti tarkasteltuna ketiapiiinista kysyivät eniten omaiset (27% kaikista ketiapiinitiedusteluista), farmaseutit/proviisorit (27%) sekä hoitajat (27%). Risperidonista tiedustelivat eniten omaiset (35%) ja hoitajat (32%). Oksatsepaamitiedusteluja saapui eniten omaisilta (42%) sekä farmaseuteilta/proviisoreilta (21%). Loratsepaamista kysyivät huomattavasti eniten hoitajat (44%); tematsepaamista omaiset (33%) ja farmaseutit/proviisorit (22%). Tsopiklonikysymyksiä saapui huomattavasti eniten hoitajilta (41%) ja toiseksi eniten farmaseuteilta ja proviisoreilta (29%). Sitalopraamista tiedustelivat eniten omaiset (33%) ja hoitajat (33%); mirtatsapiinista taas omaiset (33%) sekä farmaseutit/proviisorit (33%). Tulokset on koottu taulukon 19.

**Taulukko 19.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneissa AT-potilaiden lääkitykseen liittyneissä kysymyksissä esiintyneiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden (n=546) jakautuminen kysyjien mukaan. Suluissa prosenttiosuus kaikista lääkeainetta koskevista tiedusteluista.

	<b>ketia- piini</b> (n= 45)	<b>risperi- doni</b> (n=37)	<b>oksatse- paami</b> (n=19)	<b>loratse- paami</b> (n=16)	<b>tematse- paami</b> (n=27)	<b>tsopiklo- ni</b> (n=17)	<b>sitalo- praami</b> (n=27)	<b>mirtatsa- piini</b> (n=30)
<b>potilas</b>	2 (4)	3 (8)	3 (16)	3 (19)	1 (4)	1 (6)	2 (7)	3 (10)
<b>omainen</b>	12 (27)	13 (35)	8 (42)	2 (13)	9 (33)	3 (18)	9 (33)	10 (33)
<b>farmaseutti/ proviisori</b>	12 (27)	7 (19)	4 (21)	1 (6)	6 (22)	5 (29)	7 (26)	10 (33)
<b>lääkäri</b>	1 (2)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>hoitaja</b>	12 (27)	12 (32)	3 (16)	7 (44)	4 (15)	7 (41)	9 (33)	4 (13)
<b>muu</b>	3 (7)	1 (3)	0 (0)	1 (6)	3 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
<b>ammatti- henkilö</b>								
<b>ei tietoa</b>	3 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (13)	3 (11)	1 (6)	0 (0)	1 (3)



Kun tarkasteltiin kysymysten lukumääriä, yhteisvaikutustiedusteluissa esiintyi eniten ketiapiini. Annostukseen, antotapaan ja käyttöön, haittavaikutuksiin sekä hoito-ohjeisiin ja -suosituksiin liittyviä kysymyksiä esitettiin eniten risperidonista ja ketiapiinista. Vaikutuksesta ja käyttötarkoituksesta kysyttäessä eniten esiintyivät risperidoni, ketiapiini ja oksatsepaami. Lääkityksen arviointi -kysymyksissä ketiapiini oli kysytyin. Valmisteiden vertailussa tiedusteltiin eniten risperidonista ja oksatsepaamista.

Kaikkien lääkeaineiden kohdalla suurin osa kysymyksistä liittyi yhteisvaikutuksiin. Selvimmin tämä oli nähtävissä tsopiklonin (88% kaikista tsopiklonikysymyksistä liittyi yhteisvaikutuksiin), sitolopraamin (85%) ja loratsepaamin (81%) kohdalla. Toiseksi suurin osa kysymyksistä liittyi haittavaikutuksiin: loratsepaami (44%), sitalopraami (33%) ja oksatsepaami (32%). Kolmanneksi yleisimmät kysymykset koskivat annostusta antotapaa ja käyttöä: risperidoni (27%), sitalopraami (19%) ja ketiapiini (18%). Tulokset on koottu taulukkoon 20.

### **Esimerkkikysymyksiä keskushermostoon vaikuttavista lääkeaineista**

**Hoitaja:** "Onko Aricept pakko ottaa iltaisin? Aamulääkkeenä myös Risperdal 0,5 mg, puolikas tabletti, haittaako?" **Vastaus:** "Ei ole pakko. Käytännössä onkin havaittu, että Aricept olisi hyvä ottaa aamuisin, sillä joillakin potilailla se voi häiritä yöunta (Pharmaca neuvoo ottamaan iltaisin). Ei haittaa Risperdal. Risperdal-Aricept A2-yhteisvaikutus: kahden tapauselostuksen mukaan yhteiskäytön on raportoitu aiheuttaneen ekstrapyramidaalioireita. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu farmakokineettisiä interaktioita. Suositus: interaktion kliininen merkitys on vähäinen ja annosmuutoksiin ei ole tarvetta."

**Omainen:** "Seroquel lääke käytössä äidillä 25 mg x 3 (muut lääkkeet Ebixa). Pakkausselosteessa mainitaan, että jos on ollut halvaus, on kerrottava lääkärille. Äidillä oli toispuolinen halvaus 5 vuotta sitten." **Vastaus:** "Asia kannattaa kysyä hoitavalta lääkäriltä, että hän on varmasti tietoinen halvauksesta. Ketapiini voi lisätä aivoverenkierron häiriöitä. Toisen polven psykoosilääkkeet aiheuttavat vähemmän neurologisia haittavaikutuksia kuin vanhemmat neuroleptit. Kuitenkin niiden käyttöön liittyvät metaboliset haitat ja osassa tutkimuksista todettu aivoverenkierron häiriöiden määrän ja kuolleisuuden mahdollinen kasvu rajaa tämän lääkeryhmän käytön vaikeampiin psykoottisiin ja levottomuutena tai aggressiivisuutena ilmeneviin käytösoireisiin. Vanhempien neuroleptien käyttöön liittyvä kuolleisuus ja mahdollisesti myös aivoverenkierron häiriöiden riski saattaa olla suurempi kuin toisen polven psykoosilääkkeisiin liittyvä (Alzheimerin Käypähoito)."

**Taulukko 20.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneissa AT-potilaiden lääkitykseen liittyneissä kysymyksissä esiintyneiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden (n=546) jakautuminen ongelmaluokkien mukaan. Suluissa prosenttiosuus kaikista lääkeainetta koskevista tiedusteluista.

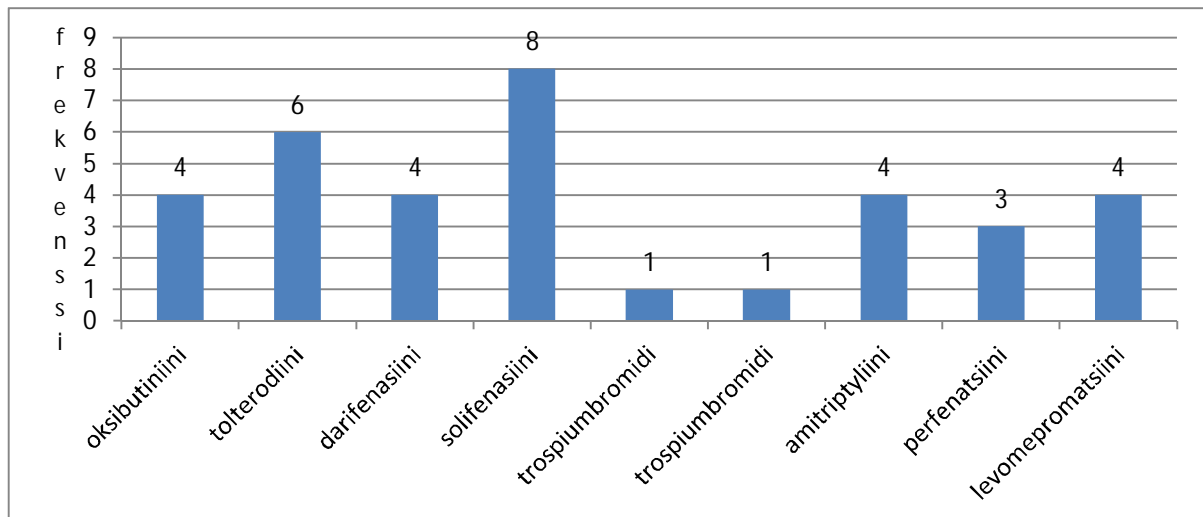
	<b>ketia- piini (n= 45)</b>	<b>risperi- doni (n=37)</b>	<b>oksatse- paami (n=19)</b>	<b>loratse- paami (n=16)</b>	<b>tematse- paami (n=27)</b>	<b>tsopiklo- ni (n=17)</b>	<b>sitalo- praami (n=27)</b>	<b>mirtat- sapiini (n=30)</b>
<b>annostus, antotapa, käyttö</b>	8 (18)	10 (27)	1 (5)	0 (0)	3 (11)	2 (12)	5 (19)	2 (7)
<b>haitta- vaikutukset</b>	12 (27)	11 (30)	6 (32)	7 (44)	6 (22)	2 (12)	9 (33)	6 (20)
<b>yhteis- vaikutukset</b>	29 (64)	20 (54)	15 (79)	13 (81)	17 (63)	15 (88)	23 (85)	23 (77)
<b>hoito-ohjeet ja - suositukset</b>	4 (9)	4 (11)	2 (11)	1 (6)	2 (7)	1 (6)	2 (7)	1 (3)
<b>kontra- indikaatiot</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>vaikutus, käyttö- tarkoitus</b>	3 (7)	3 (8)	3 (16)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
<b>lääkityksen arviointi</b>	5 (11)	2 (5)	0 (0)	3 (19)	4 (15)	1 (6)	0 (0)	4 (13)
<b>valmisteiden vertailu</b>	0 (0)	2 (5)	3 (16)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>lääkkeen tunnistami- nen</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>saatavuus, hinta, korvattavuus</b>	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>säilytys, säilyvyys</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>koostumus, apuaineet</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>muu</b>	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

### 10.2.3. Alzheimerin tauti-potilaille haitalliset antikolinergiset ja muskariinireseptoreihin vaikuttavat lääkkeet

Tutkimusaineiston perusteella antikolinergeja esiintyi AT-potilaiden lääkityksessä erittäin vähän. Eniten esiintyneet lääkkeet olivat pakkoinkontinenssin hoidossa käytetyt solifenasiini (8 kysymystä) ja tolterodiini (6 kysymystä). Muita antikolinergeja esiintyi vain 1-4 kysymyksessä. Tulokset ovat taulukossa 21. Kuvaan 19 on koottu antikolinergit, jotka esiintyivät tutkimusaineistossa ainakin kerran.

**Taulukko 21.** Kuopion lääkainformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneissa AT-potilaiden lääkitykseen liittyneissä kysymyksissä (n=557) esiintyneet AT-potilaille haitalliset antikolinergiset ja muskariinireseptoreihin vaikuttavat lääkkeet

Lääkeaine	Frekvenssi	Lääkeaine	Frekvenssi
<b>Pakkoinkontinenssin lääkkeet</b>		<b>Trisykliset masennuslääkkeet</b>	
oksibutiniini	4	amitriptyliini	4
tolterodiini	6	nortriptyliini	0
darifenasiini	4	klomipramiini	0
fesoterodiini	0	doksepiini	0
solifenasiini	8	<b>Perinteiset antipsykootit</b>	
trospiumbromidi	1	perfenatsiini	3
<b>Keuhkohtaumataudin lääkkeet</b>		klooripromatsiini	0
tiotropiumbromidi	1	levomepromatsiini	4
<b>Parkinsonin taudin lääkkeet</b>		proklooriperatsiini	0
biperideeni	0	flufenatsiini	0
amantadiini	0	perisiatsiini	0
<b>Spasmolyytit</b>		tsuklopentiksoli	0
orfenadriini	0	klooriprotikseeni	0
		flupentiksoli	0



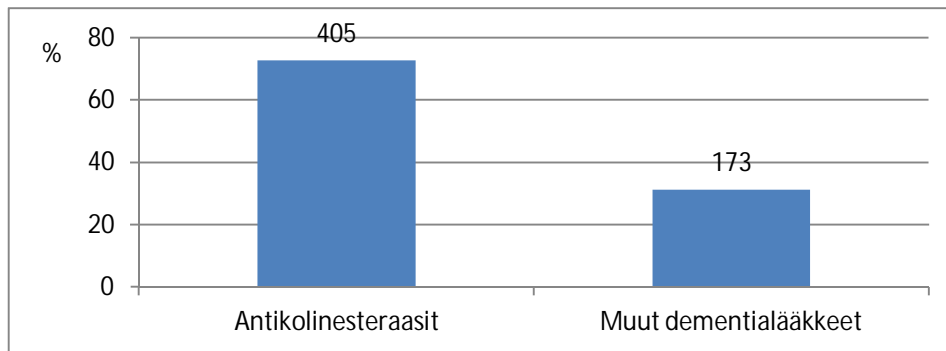
**Kuva 19.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneissa AT-potilaiden lääkitykseen liittyneissä kysymyksissä (n=557) eniten esiintyneet AT-potilaille haitalliset antikolinergiset ja muskariinireseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet

#### Esimerkkikysymys antikolinergisista lääkkeistä

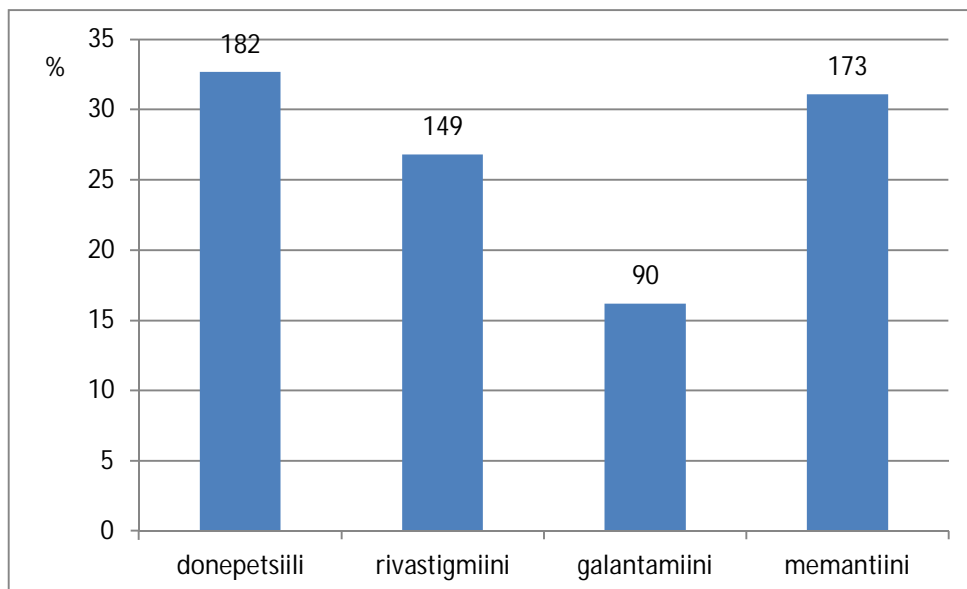
**Omainen:** ”Miehellä on ollut käytössä Vesicare ja nyt sairaalareisulla tuli Reminyl ja Xatral. Xatralia ja Vesicare ei varmaan voi käyttää samaan aikaan. Kumpiakohan niistä pitäisi käyttää? Sopivatko nämä lääkkeet ylipäänsä yhteen? Mies 76-vuotias.” **Vastaus:** ”Periaatteessa on mahdollista käyttää molempiakin. Hän kuitenkin sairastaa dementiaa ja silloin Vesicaren tyyppinen lääke ei ole paras mahdollinen. Xatral on sitävastoin tarpeellinen. Vesicare vaikuttaa virtsankarkailuun. Xatral hoitaa eturauhasen liikakasvun aiheuttamia virtsaamisongelmia. Xatral on siis hoitava lääke kun Vesicarella hoidetaan lähinnä oireita. Voi kuitenkin olla että hän tarvitsee myös Vesicaren. Sen tarve kannattaa kuitenkin selvittää lääkärin kanssa ja jättää pois jos vain pärjää ilman.”

#### 10.2.4. Alzheimerin tauti-lääkkeet

Dementialääkkeistä (ATC-koodi N06D) eniten tiedusteltiin donepetsiilista (182); noin kolmasosa kysymyksistä liittyi tähän lääkeaineeseen. Lähes saman verran kysymyksiä oli memantiinista (173). Kolmanneksi eniten kysyttiin rivastigmiinista (149) ja neljänneksi eniten galantamiinista (90). Kaksi kysymystä oli myös takriinista, joka ei ole enää markkinoilla Suomessa. ATC-luokitukseltaan donepetsiili, rivastigmiini, galantamiini ja takriini kuuluvat antikolinesteraseihin. Memantiini lukeutuu muihin dementialääkkeisiin. Kuvassa 20 on kuvattu lääkeaineiden esiintyminen kysymyksissä yläluokittain ja kuvassa 21 lääkeaineittain.



**Kuva 20.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneet AT-lääkkeisiin liittyneet kysymykset (n=522) yläluokittain. Antikolinesteraaseja ovat donepetsiili, rivastigmiini, galantamiini ja takriini. Memantiini lukeutuu muihin dementialääkkeisiin.



**Kuva 21.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneet AT-lääkkeisiin liittyneet kysymykset (n=522) lääkeaineittain. Suomessa markkinoilta poistetusta takriinista esiintyi kaksi kysymystä.

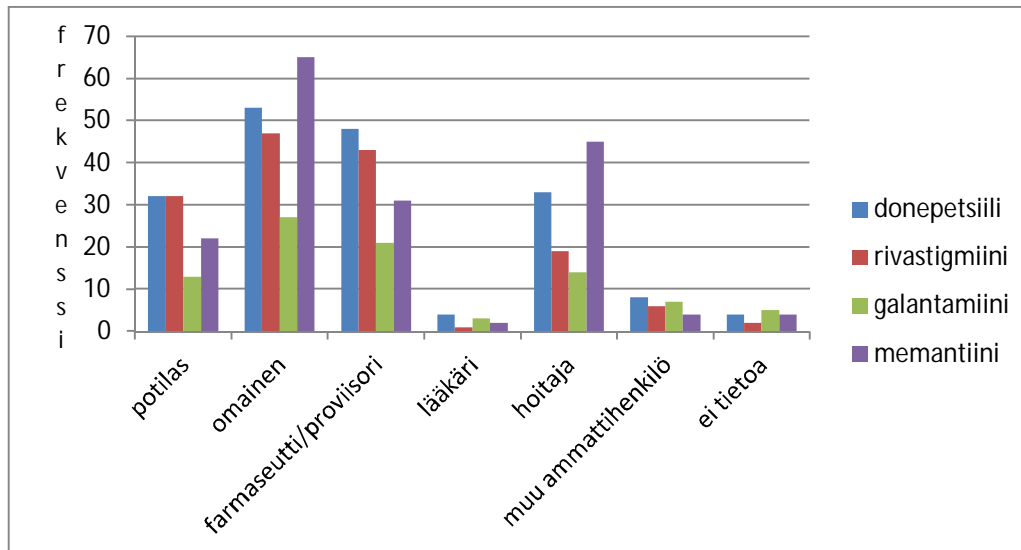
Annostuksesta, antotavasta ja käytöstä sekä yhteisvaikutuksista tiedusteltiin eniten kysymyksissä, joissa esiintyi donepetsiili. Myös lääkkeen tunnistamisesta sekä säilytyksestä ja säilyvyydestä kysyttäessä donepetsiili-tiedusteluja oli suurin osa. Eniten haittavaikutustiedusteluja sekä kysymyksiä hoito-ohjeista ja -suosituksista liittyi memantiini-kysymyksiin. Valmisteiden vertailusta kysyttäessä suurin osa tiedusteltiin donepetsiilista ja memantiinista. Saatavuus, hinta ja korvattavuus-tiedustelut liittyivät eniten rivastigmiiniin. Muut ongelmaluokat jakaantuivat jokseenkin tasaisesti lääkeaineryhmien välillä.

Tutkittaessa eri ongelmaluokkiin kuuluvien kysymysten osuutta kaikista lääkeaineeseen liittyvistä kysymyksistä havaittiin kysymysten jakautuneen ongelmaluokkien välille hyvin samankaltaisesti kaikilla lääkeaineilla. Donepetsiilin hättävähäikutuksista kysyttiin prosentuaalisesti hieman vähemmän kuin muiden lääkeaineiden häitoista ja galantamiinin kohdalla yhteisvähikutustiedusteluja esiintyi hieman muita lääkeaineitä vähemmän. Tulokset on koottu taulukkoon 22.

**Taulukko 22.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-läähkeisiin liittyneiden kysymysten (n=522) jakautuminen eri ongelmaluokkiin. Takriinista kysytyt kaksi kysymystä koskivat saatavuutta. Suluissa prosentiosuus kaikista lääkeainetta koskevista tiedusteluista.

	<b>donepetsiili</b> (n=182)	<b>rivastigmiini</b> (n=149)	<b>galantamiini</b> (n=90)	<b>memantiini</b> (n=173)
<b>annostus, antotapa, käyttö</b>	56 (31)	40 (27)	26 (29)	49 (28)
<b>hättävähäikutukset</b>	22 (12)	30 (20)	16 (18)	32 (18)
<b>yhteisvähikutukset</b>	89 (49)	75 (50)	40 (44)	85 (49)
<b>hoito-ohjeet ja -suositukset</b>	10 (5)	8 (5)	6 (7)	12 (7)
<b>kontraindikaatiot</b>	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
<b>vähikutus, käyttötarkoitus</b>	7 (4)	4 (3)	5 (6)	8 (5)
<b>lähäkityksen arviointi</b>	2 (1)	2 (1)	2 (2)	3 (2)
<b>valmisteiden vertailu</b>	8 (4)	3 (2)	3 (3)	8 (5)
<b>lähäkkeen tunnistaminen</b>	4 (2)	0 (0)	2 (2)	3 (2)
<b>saatavuus, hinta, korvattavuus</b>	13 (7)	18 (12)	6 (7)	16 (9)
<b>sähilytys, säilyvyys</b>	4 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
<b>koostumus, apuaineet</b>	2 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (1)
<b>muu</b>	6 (3)	4 (3)	3 (3)	4 (2)

Potilaat kysyivät eniten donepetsiilista ja rivastigmiinista. Omaiset ja hoitajat olivat kiinnostuneimpia memantiinista. Farmaseuttien/proviisorien, lääkärin sekä muiden ammattihenkilöiden kysymykset koskivat eniten donepetsiilia (kuva 22).



**Kuva 22.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkkeisiin liittyneiden tiedustelujen (n=522) jakautuminen eri kysyjäryhmiin

### Esimerkkikysymyksiä AT-lääkkeistä

**Omainen:** "Onko Exelonilla saatavana laastarina? Potilas käyttänyt neljä vuotta Ariceptia ja Ebixa on ollut mukana puolitoistavuotta. Onko Exelon laastari parempi kuin Aricept?"

**Vastaus:** "Exelonilla on saatavana kahta eri vahvuutta. Laastari on ollut markkinoilla vähän yli puoli vuotta. Suun kautta ja ihon läpi annettavilla rivastigmiini-valmisteilla aikaansaadaan samankaltainen vaikutus. Exelonin vaikuttava aine on eri kuin Ariceptissa, mutta molemmat ovat samanlaisia asetyylikoliiniesteraasin estäjiä. Se on toinen lääke parempi kuin toinen kyseiselle potilaalle, niin sitä ei tiedä kuin kokeilemalla."

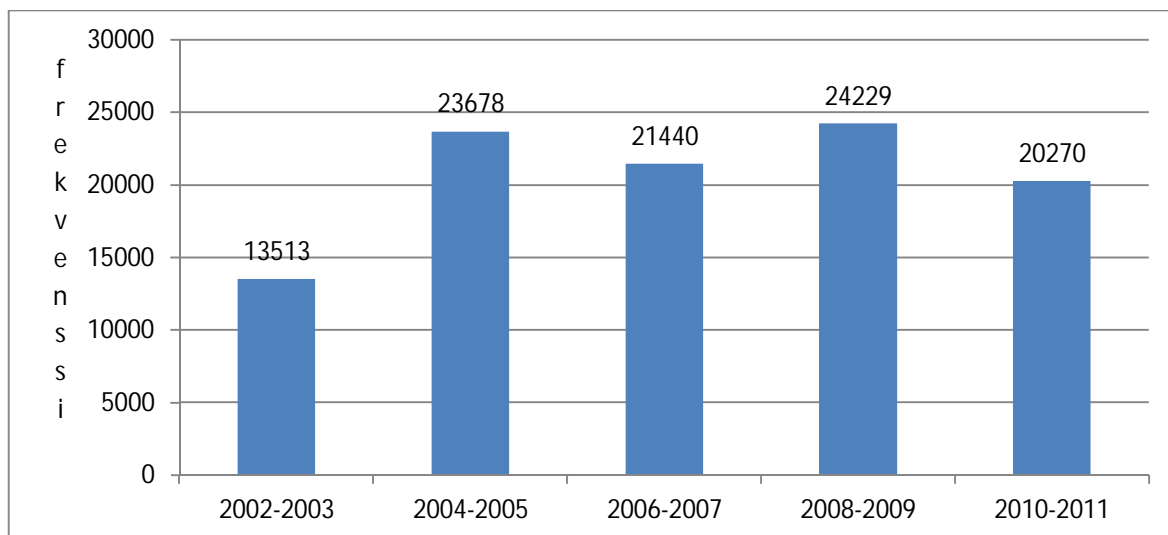
**Hoitaja:** "Saako Exelon laastarin puolittaa?" **Vastaus:** "Exelon laastari. Valmisteen kuvaus: Kolmesta kerroksesta koostuva ohut, matriksityyppinen depotlaastari. Taustakerroksen ulkopinta on beigen värinen. Yleensä matriksilaastarin on saanut puolittaa kun pitää huolen jäljelle jääneen osan säilömisestä. Soitettu uudelleen Novartikselle 2.5.08. Sieltä kerrottiin, ettei Exelon-laastaria suositella puolitettavaksi."

### 10.3. Kysymysten muuttuminen 10 vuoden aikana

Kappaleessa käsitellään, miten KLIKiin saapuneet tiedustelut ja AT-lääkityksestä kysytyt kysymykset ovat muuttuneet 10 vuoden aikana. Tarkastelussa on yhdistetty kahden peräkkäisen kalenterivuoden kysymykset. Aluksi käsitellään yleisesti KLIKistä kysytyjä kysymyksiä ja sitten tarkemmin AT-lääkkeistä kysytyjä kysymyksiä. On huomattava, että yksi kysymys voi sisältää useita eri lääkeaineita ja ongelmaluokkia.

#### 10.3.1. KLIKiin saapuneiden tiedustelujen muuttuminen 10 vuoden aikana

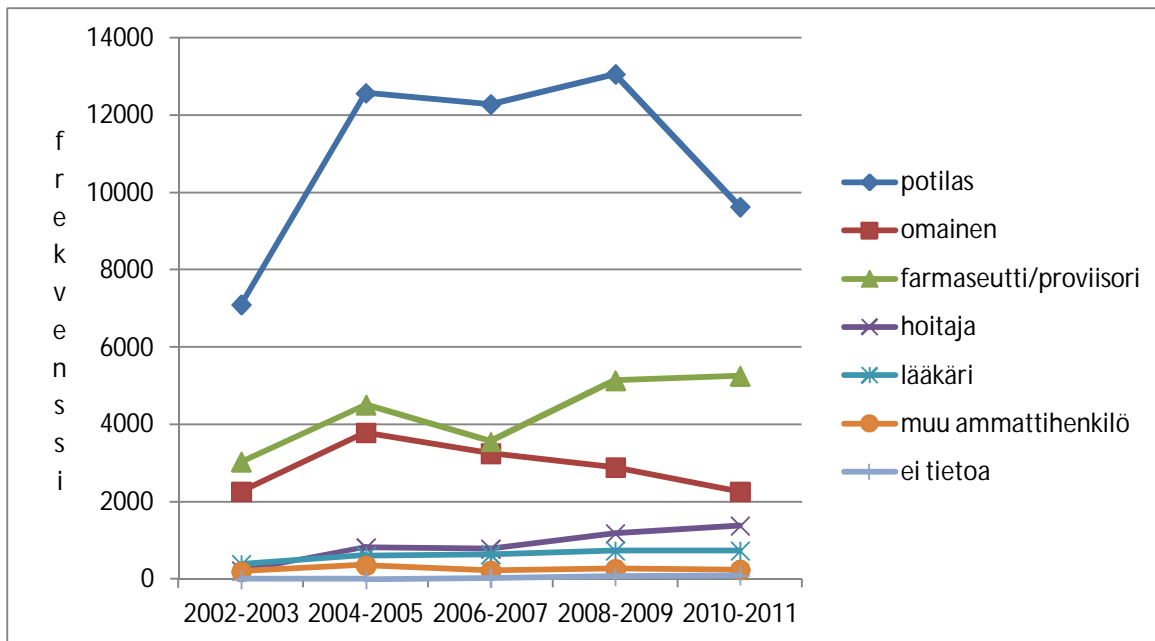
Vuosina 2002-2003 kysymysmäärä oli pienempi, jonka jälkeen tiedustelujen määrä kasvoi lähes kaksinkertaiseksi vuosiin 2004-2005 mennessä. Kysymysten määrä pysyi jokseenkin tasaisena vuosiin 2008-2009 asti, mutta laski sitten hieman (noin 4000 kysymystä edellisvuosista) vuosiin 2010-2011 mennessä (kuva 23).



**Kuva 23.** Kuopion Lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden tiedustelujen (n=103130) määrän muuttuminen

Huomattavasti eniten kysymyksiä KLIKiin esittivät potilaat itse, toiseksi eniten farmaseutit/proviisorit ja kolmanneksi eniten omaiset. Muut kysyjät yleisyysjärjestyksessä olivat hoitajat, lääkärit ja muut ammattihenkilöt (kuva 24).





**Kuva 24.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden tiedustelujen (n=103130) kysyjien jakauman muuttuminen

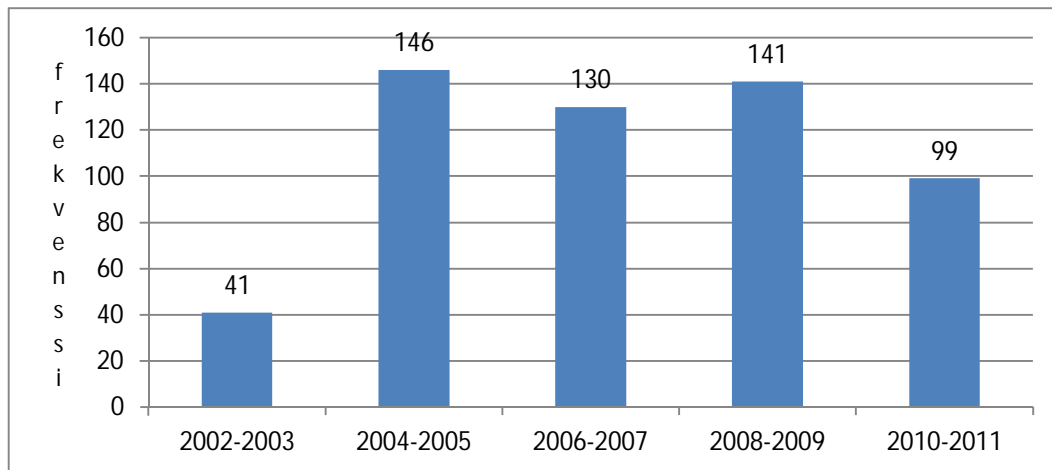
KLIKin tietokannassa ongelmaluokat ovat hieman erilaiset ja yksityiskohtaisemmat kuin tässä tutkimuksessa käytetyt ongelmaluokat. Taulukossa 23 on esitetty ongelmaluokat KLIKin mukaan. Sekä annostuksesta, antotavasta ja lääkkeen käytöstä että yhteisvaikutuksista kysyttäessä kysymysten määrä nousi huomattavasti vuosien 2002–2009 välillä. Vuosien 2010–2011 -yhteisvaikutuskysymykset laskivat lähes vuoden 2002 tasolle. Säilytyksestä ja säilyvyydestä esitetyt kysymykset nelinkertaistuivat. Kysymysten saatavuudesta, hinnasta ja korvattavuudesta pysyivät samassa vuodesta toiseen, tiedustelut haittavaikutuksista hieman lisääntyivät, kysymykset hoito-ohjeista ja -suosituksista kaksinkertaistuivat, tiedustelut vaikutuksesta ja käyttötarkoituksesta puolittuivat sekä kysymykset lääkkeenvalmistuksesta kaksinkertaistuivat. Raskaudesta ja imetyksestä sekä perustiedoista saapuneet tiedustelut lisääntyivät ensin ja lähtivät sitten laskuun.

**Taulukko 23.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden tiedusteluiden (n=103130) määrä ongelmaluokittain

	2002- 2003	2004- 2005	2006- 2007	2008- 2009	2010- 2011
<b>annostus, antotapa, lääkkeen käyttö</b>	3317	6046	5435	6453	5432
<b>vaikutus, käyttötarkoitus</b>	1250	1157	970	869	553
<b>saatavuus, hinta, korvattavuus</b>	2036	3110	2455	2517	2137
<b>haittavaikutukset</b>	1679	2744	2616	2609	2133
<b>yhteisvaikutukset</b>	3352	6501	5944	5753	3868
<b>kontraindikaatiot</b>	387	525	390	536	328
<b>koostumus, apuaineet</b>	505	659	523	737	611
<b>yhteensopivuus (iv-lääkkeet)</b>	41	72	90	149	158
<b>säilytys, säilyvyys</b>	419	718	810	1515	1621
<b>hoito-ohjeet ja -suositukset</b>	669	1710	1996	1831	1402
<b>lääkkeenvalmistus</b>	138	250	206	332	230
<b>raskaus ja imetys</b>	512	816	722	669	460
<b>valmisteiden vertailu</b>	564	870	834	944	683
<b>lääkkeen tunnistaminen</b>	198	295	214	283	203
<b>ei-lääkkeellinen</b>	300	357	225	197	451
<b>muu</b>	406	620	600	1210	988
<b>perustiedot</b>	7	1123	833	513	499
<b>lääkityksen arviointi (maksullinen)</b>	0	49	5	2	0
<b>lääkityksen arviointi</b>	0	0	28	4	8
<b>tuotevirhe</b>	0	0	0	25	569

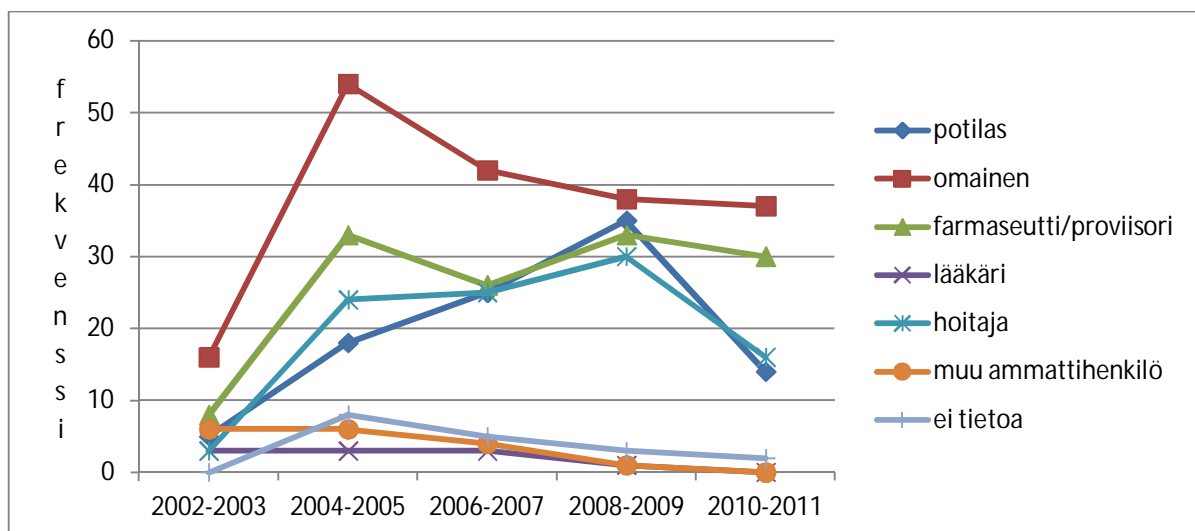
### 10.3.2. Alzheimerin taudin lääkkeitä saapuneiden tiedustelujen muuttuminen 10 vuoden aikana

Vuosina 2002-2011 KLIKiin saapuneista tiedusteluista (n=103130) 557 kysymystä (0,5%) liittyivät AT-lääkitykseen. Kuvassa 25 näkyy sama trendi kuin KLIKistä yleisesti kysytyissäkin kysymyksissä: vuosina 2002-2003 näkyi vielä KLIKin tuntemattomuus, jonka jälkeen suosio kasvoi ja AT-lääkitykseen liittyvien kysymysten määrä yli kolminkertaistui vuosiin 2004-2005 mennessä. Vuosina 2010-2011 tapahtui jonkin verran laskua (50 kysymystä) kysymysten määrässä.



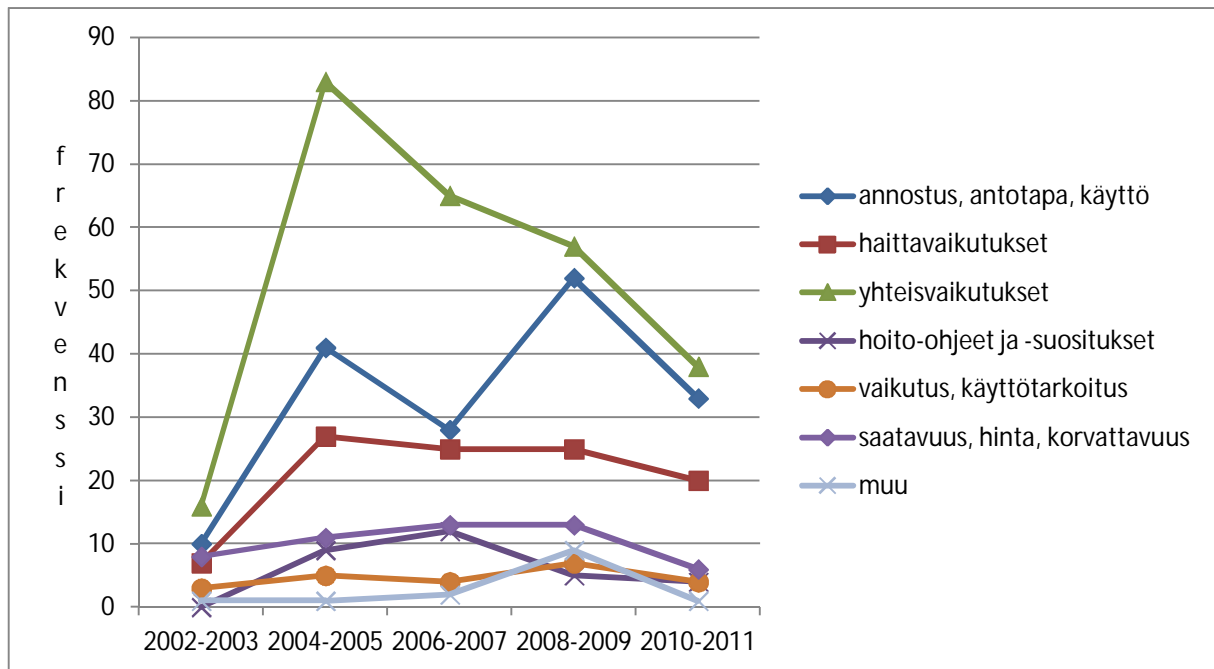
**Kuva 25.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyvien tiedusteluiden (n=557) määrä muuttuminen

Verrattuna KLIKistä yleisesti kysytyihin kysymyksiin, AT-lääkityksestä kysyivät huomattavasti eniten omaiset. Toiseksi eniten kysyivät farmaseutit/proviisorit ja vasta kolmanneksi eniten itse potilaat, kun taas KLIKistä yleisesti kysytyistä kysymyksistä eniten tiedusteluja saapui potilailta. Omaisten esittämät kysymykset AT-lääkkeistä olivat 2002-2003 -vuosien jälkeen tapahtuneen jyrkän nousun jälkeen laskussa vuodesta 2004 alkaen. Farmaseuttien/proviisorien, hoitajien ja potilaiden esittämät kysymykset AT-lääkityksestä olivat nousussa vuoteen 2009 asti, mutta sen jälkeen erityisesti hoitajien ja potilaiden esittämät kysymysmäärät laskivat (kuva 26).



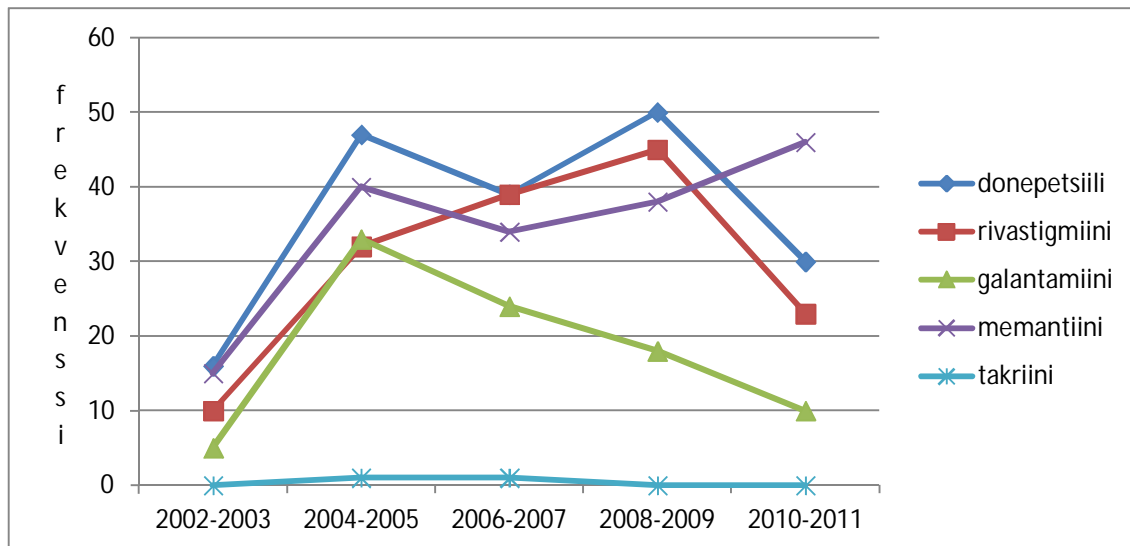
**Kuva 26.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyvien tiedusteluiden (n=557) esittäjien jakauman muuttuminen

AT-lääkitykseen liittyvistä kysymyksistä ylivoimaisesti kysytyin ongelmaluokka läpi vuosien oli yhteisvaikutukset. Näiden kysymysten määrä nousi huomattavasti vuosista 2002-2003 vuosiin 2004-2005, kunnes määrä alkoi laskea. Toiseksi kysytyin oli annostus, antotapa ja käyttö; kolmanneksi eniten kysyttiin haittavaikutuksista. Muut ongelmaluokat pysyivät jokseenkin tasaisina läpi vuosien (kuva 27).



**Kuva 27.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyvien tiedusteluiden (n=557) yleisimpien ongelmaluokkien jakauman muuttuminen

Tarkasteltaessa AT-lääkkeistä saapuneiden kysymysten lääkeaineiden jakauman muuttumista 10 vuoden aikana erityisesti memantiini nousi esiin; tiedustelut memantiinista olivat jatkuvassa nousussa, vaikka kysymysten kokonaismäärän yleinen trendi olikin laskeva. Vähiten kysymyksiä markkinoilta poistuneen takriinin jälkeen esitettiin galantamiinista, josta kysytyt kysymykset alkoivat laskea jo vuosista 2004-2005 lähtien. Donepetsiilista ja rivastigmiinista kysytyt kysymykset lisääntyivät vuosiin 2008-2009 mennessä, mutta laskivat kohti vuosia 2010-2011 (kuva 28).



**Kuva 28.** Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen 1.1.2002–31.12.2011 saapuneiden AT-lääkitykseen liittyvien tiedustelujen (n=557) AT-lääkkeiden jakauman muuttuminen

## 11. POHDINTA

Tutkimuksen yksi keskeisimmistä havainnoista oli se, että omaiset esittivät enemmistön AT-lääkkeisiin liittyvistä kysymyksistä, vaikka tavallisesti lääkkeen käyttäjät itse tekevät eniten tiedusteluja KLIKiin. Tulos korostaa omaisen roolia AT-potilaan hoidossa ja kertonee AT-potilaiden toimintakyvyn puutteesta ja huoltajien tärkeydestä. Yhteisvaikutukset olivat kysytyin ongelmaluokka. AT-potilaille erityisen hankalia antikolinergisia lääkkeitä oli käytössä erittäin vähän, joten yhteisvaikutuksista ollaan ehkä liikaakin huolissaan. Keskushermostoon vaikuttavista lääkeaineista nousivat esille erityisesti ketiapiini ja risperidoni, ja varsinkin ketiapiinin käytön yleisyys käytöshäiriöiden hoidossa oli yllättävää. AT-lääkkeistä eniten kysyttiin donepetsiilistä; mahdollisesti koska se on AT-lääkkeistä käytetyin. Memantiinista esitetyt tiedustelut ovat lisääntyneet tasaisesti vuodesta 2002 vuoteen 2011, mikä heijastanee käytön yleistymistä. Sekä KLIKiin yleisesti saapuneet tiedustelut että AT-lääkityksestä kysytyt kysymykset vähentyivät vuosina 2010-2011 edellisvuosiin verrattuna, mikä saattaa johtua esim. tietotekniikan ja yhteisvaikutusohjelmien yleistymisestä apteekkeissa sekä tiedon määrän lisääntymisestä ja tiedonsaannin helpottumisesta. Edellisen kymmenen vuoden aikana KLIKiin saapuneista tiedusteluista AT-lääkkeiden osuus oli pieni.

### **11.1. Alzheimerin taudin lääkityksestä kysyvät ja lääkkeenkäyttäjät**

KLIK toimii Kuopiossa, joten on luonnollista, että kuopiolaiset myös käyttävät sitä suhteessa eniten. Koska KLIK on puhelinpalvelu, se on helppo paikka etsiä luotettavaa tietoa anonyymisti. Potilaiden ja heidän omaistensa kynnys tiedustella lääkitysasioista tarkemmin lääkäriltä saattaa olla korkea, eikä lääkärillä välttämättä ole aikaa vastata potilaiden kysymyksiin. AT-lääkityksestä saapuneista tiedusteluista nousevat selkeästi esille omaisten kysymykset. Tämä oli odotettavissa, sillä AT-potilaat eivät sairautensa tai korkean ikänsä vuoksi välttämättä osaa huolehtia omasta lääkityksestään, saati hakea apua varsinkaan KLIKin kaltaisesta palvelusta.

AT-potilaiden omaisten tiedonsaantia tulisi parantaa ja esim. vertaistukiryhmät, joissa olisi myös ammattilaisen apua saatavilla mm. lääkitysongelmia koskien, olisivat varmasti heille hyödyllisiä. AT-potilaiden omaisia askarruttavista kysymyksistä tai heille suunnatuista puhelinpalveluista ei löytynyt relevantteja tieteellisiä artikkeleita, mutta omaisten jaksamisesta, omaishoidon rasittavuudesta ja erilaisten tukimuotojen tärkeydestä artikkeleita oli sitäkin enemmän. Tutkimustulosten valossa jatkotutkimukset AT-potilaiden omaisten tiedontarpeesta saattaisivat olla hyödyllisiä.

Ensietieto ja diagnoosista alkava jatkuva asiantunteva neuvonta ovat kuntoutuksen ydinasioita (Atula 2011). Suomen muistijärjestöistä tunnetuin lienee Muistiliitto ry, joka on vuonna 1988 perustettu potilas- ja omaisjärjestö (Muistiliitto 2012). Eri interventiot (esim. terapiat, koulutukset, keskusteluryhmät, vertaistuki ja omaishoitajan lomien järjestäminen) ovat hyödyllisiä sekä potilaalle että omaiselle (Pinquart ja Sörensen 2006). Ne vähentävät masennusoireita, lisäävät hyvinvointia ja pidentävät aikaa ennen potilaan laitoshoitoon joutumista. Tehokkaimmillaan eri interventiot ovat, kun ne räätälöidään kunkin yksilön tarpeen mukaan.

Monista AT-lääkityksestä tulleista kysymyksistä oli jäänyt kirjaamatta potilaan ikä ja sukupuoli, mikä saattaa osittain johtua siitä, että potilaat eivät itse esittäneet suurinta osaa tiedusteluista, jolloin kysymyksen kirjaaja ei voi päätellä näitä seikkoja soittajan perusteella. Suuri määrä kirjaamattomia tietoja saattaa vääristää tuloksia potilasprofiilista. Koska tutkimuksessa tarkasteltiin AT-potilaiden lääkitystä ja AT on iäkkäiden sairaus, on luonnollista että suurin osa (noin 54%) potilaista oli yli 65-vuotiaita. Todennäköisyys sairastua kasvaa iän mukana: 80-84-vuotiailla on 11% mahdollisuus sairastua ja 85-93-vuotiailla jo 24% mahdollisuus sairastua AT:iin (Carter ym. 2010) Kirjattujen kysymysten

perusteella suurempi osa potilaista oli naisia kuin miehiä. AT:n on havaittu olevan hieman yleisempi naisilla, minkä arvellaan johtuvan muutoksista sukupuolihormonien määrässä naisten ikääntyessä (Bonda ym. 2010). Lisäksi tutkimuksen sukupuolijakauma voi johtua joko siitä, että naiset elävät pidempään tai siitä, että naiset ja heidän omaisensa ovat kiinnostuneempia omasta lääkehoidostaan kuin miehet tai heidän omaisensa.

Omaisten jälkeen toiseksi eniten AT-lääkitykseen liittyviä kysymyksiä esittivät farmaseutit/proviisorit. Farmasistien kysymykset saattavat heijastaa omaisten tai potilaiden tiedusteluja, joihin vastaamiseen farmasistien omat tiedonhakupotentialisuudet eivät ole riittäneet, tai ne kertovat esim. kliinisessä työssä, kuten sairaalassa työskentelevien farmasistien tietotarpeista. Potilaat ja hoitajat kysyivät lähes saman verran, alle viidesosan AT-lääkitykseen liittyvistä kysymyksistä. Hoitajien kysymykset liittyivät usein lääkkeen antotapaan, kuten murskaamiseen tai laastarin puolittamiseen. Hoitajat tarvitsevat näitä tietoja jokapäiväisessä työssään ja on tärkeää, että heillä on nopea kanava asioiden tarkistamiseen. Väärin annettu tabletti, esim. murskattu depottabletti, voi muuttaa lääkkeen imeytymisprofiilia ja aiheuttaa haittavaikutuksia ja/tai tehon heikentymistä. Olisi hyödyllistä tutkia tarkemmin, millaista lisäkoulutusta hoitajat kaipaavat AT-potilaiden hoidosta.

Potilaiden kuolinsyyhyn keskeisesti vaikuttava tekijä ovat lääkitysvirheet, joiden korjaamisessa erityisesti hoitajilla on tärkeä rooli, sillä heidän työajastaan noin 40% on lääkkeiden annostelua (Zakharov ym. 2012). Tutkimuksessa selvitettiin tšekkiläiseen myrkytystietokeskukseen (The Czech Toxicological Information Centre) vuosina 2000-2010 tulleita lääkitysvirheitä koskevia puheluita. 41% tiedusteluista koski yli 60-vuotiaita henkilöitä. Hoitajien yleisimmät lääkitysvirheet olivat väärän annoksen antaminen (40%), kerran annettu yliannos (32%), väärän lääkkeen anto (30%) ja väärä antoreitti (22%). Vastaavantyyppinen tutkimus suoritettiin Suomen myrkytystietokeskukseen vuosina 2000-2007 tulleista tiedusteluista (Kuitunen ym. 2008). Hoitajien yhteydenottoja oli 68% kaikista yhteydenotoista ja lääkitysvirheitä koskevissa kysymyksissä 34% tiedusteluista saapui vanhustenkodeista. Yleisimmät lääkitysvirheet olivat väärän lääkkeen (61%) tai väärän annoksen anto (34%).

KLIKiin saapuneiden tiedustelujen määrä saavutti huippunsa 2008-2009 ja lähti sen jälkeen laskuun. Eniten kysymyksiä esittivät lääkkeen käyttäjät itse. Lasku saattaa johtua esim. apteekin yhteisvaikutusohjelmien yleistymisestä tai siitä, että lääkkeiden käyttäjät ovat oppineet hakemaan itse tietoa Internetin välityksellä ja saatavilla olevan tiedon määrä kasvaa

jatkuvasti. Omatoiminen tiedonhaku voi olla myös vaarallista, sillä potilaat eivät itse välttämättä osaa arvioida, onko tieto merkityksellistä. Potilaat saattavat jopa hoitaa itseään väärin esim. jättämällä lääkityksensä pois, muuttamalla annosta ilman lääkärin lupaa tai lisäämällä interaktioriskiä mm. käyttämällä luontaistuotteita. Toiseksi eniten tiedusteluita esittivät farmaseutit/proviisorit, joiden kysymysmäärä on viime vuosina ollut hieman nousussa, mikä saattaa selittyä palvelun tunnetummaksi tulemisella.

## **11.2. Alzheimerin taudin lääkitykseen liittyvät ongelmaluokat**

Yhteisvaikutukset olivat AT-lääkitykseen liittyneiden yhteydenottojen yleisin ongelmaluokka läpi kaikkien tutkimusvuosien ja niistä tiedusteltiin jopa 46%:ssa kysymyksistä. KLIKin tilastojen mukaan viimeisen 10 vuoden tarkastelujaksolla KLIKiin tulleista kaikista kysymyksistä noin 25% koski yhteisvaikutuksia. Koska omaiset kysyvät eniten AT-lääkkeistä, tulos saattaa johtua siitä, että erityisesti omaiset kaipaavat enemmän tietoa yhteisvaikutuksista. AT-potilaat ovat lähes aina iäkkäitä ja mitä vanhemmasta henkilöstä on kyse, sitä suuremmalla todennäköisyydellä myös muita lääkkeitä on runsaasti käytössä. Tyypillinen KLIKiin tullut kysymys sisälsi luettelon potilaan lääkkeitä ja kysymyksen "onko näillä yhteisvaikutuksia?". Lääkehoidon tarkistaminen tai kokonaisarviointi tulisi varmasti tarpeeseen monelle KLIKiin soittaneelle, ja toimenpidettä ehdotettiin useille KLIKin asiakkaille.

Iäkkään lääkehoitoa, hoidon tarpeita, vaikuttavuutta sekä mahdollisia haittavaikutuksia tulisi seurata ja arvioida säännöllisesti moniammatillisessa yhteistyössä (Jokinen ym. 2009). Lääkityksen arviointi on paikallaan etenkin, jos potilas on iäkäs ja hänellä on runsas tai epäselvä lääkitys, hänen tilassaan tai hoitopaikassaan tapahtuu muutos tai potilaan lääkitykseen lisätään uusi lääke (Huupponen ja Hartikainen 2011). Potilaan tilan ollessa tasainen lääkitys on arvioitava vähintään kerran vuodessa ja muistihäiriöistä kärsivien lääkitys ainakin puolen vuoden välein (Hartikainen 2002). Monisairaana iäkkään lääkehoidossa joudutaan tasapainoilemaan eri sairauksien osin vastakkaisten hoitovalintojen kanssa; esim. AT-lääkkeet voivat tuoda esiin sairas sinus-syndrooman tai huonontaa astman hoitotasapainoa. Muistihäiriöisiltä on tarkistettava, kykenevätkö he huolehtimaan lääkityksestään tai lääkkeen ottamisesta annostelulaitteesta, vai tulisiko vastuu lääkityksestä siirtää omaisille tai kotihoidolle.

Monilääkitys on viime vuosina yleistynyt voimakkaasti (Jokinen ym. 2009, Huupponen ja Hartikainen 2011). Tavallisimmin termillä tarkoitetaan yli viiden lääkkeen samanaikaista



käyttöä ja vähintään kymmenen lääkkeen määrä voidaan katsoa merkittäväksi monilääkitykseksi. Monilääkitys lisää lääkkeiden haittavaikutusten ja lääkeinteraktioiden mahdollisuutta ja heikentää potilaan hoitoon sitoutumista. Varsinkin ikääntyneet potilaat ovat monilääkityksen haitoille erityisen alttiita farmakokinetiikan ja -dynamiikan muutosten vuoksi (Hartikainen 2002). Vesiliukoisten lääkeaineiden jakaantumistilavuus pienenee ja rasvaliukoisten suurenee, mikä muuttaa lääkeainepitoisuuksia veressä. Lääkkeiden eliminaatio, erityisesti munuaisten kautta erittyvien lääkeaineiden poistuminen, hidastuu.

Helsingin terveystieteiden tutkimuskeskuksessa toteutettiin vuosina 2006–2007 Polyfarmasia-hanke, jonka päätavoitteena oli kehittää kotihoidon lääkehoitoon toimintamalli, jonka avulla haitallista monilääkitystä voidaan ehkäistä tai vähentää (Jokinen ym. 2009). Yhteisvaikutusten luokittelu perustui SFINX-interaktiotietokannassa käytössä olevaan luokitukseen, jonka mukaan interaktioita tulisi joko välttää kokonaan (D-luokka) tai välttää esimerkiksi annosmuutoksilla (C-luokka). Kaikki havaitut D-luokan interaktiot olivat monilääkitysasiakkailta ja C-luokan interaktioita todettiin yli 70%:lla asiakkaista. Kliinisesti merkittäviä interaktioita todettiin keskimäärin 2,4 yhtä asiakasta kohden ja useammin monilääkityillä.

AT:ia sairastaville ongelmallinen lääkeryhmä ovat antikolinergit, jotka salpaavat nikotiinireseptoreja tai kliinisesti merkittäviä muskariinireseptoreja (Hartikainen 2010). Antikolinergit heikentävät kognitiivisia kykyjä ja voivat aiheuttaa mm. sekavuutta, näköhäiriöitä ja parkinsonismin kaltaisia oireita sekä virtsaamisvaikeutta ja ummetusta (Hartikainen 2002). Erityisen haitallisia antikolinergit ovat AT-lääkkeitä käyttäville potilaille, sillä antikolinergien vaikutus asetyylikoliiniin on päinvastainen kuin AT-lääkkeillä ja antikolinergit heikentävät AKE-estäjien tehoa (Hartikainen 2010). Kysymyksessä on farmakodynaaminen yhteisvaikutus, joka ei välttämättä näy kaikissa yhteisvaikutusohjelmissa. Tällaiset yhteisvaikutukset vaativat farmakologian tuntemusta ja huomiokykyä niin lääkäreiltä kuin farmasisteilta. Kognitiivisista ongelmista kärsivillä iäkkäillä ihmisillä kaatumisten ilmaantuvuus on kaksinkertainen kognitiivisesti terveisiin verrattuna. Kaatumisriskiä lisäävät myös uni- ja masennuslääkkeet, rauhoittavat lääkkeet ja antipsykootit. Bentsodiatsepiinien ja masennuslääkkeiden käyttäjien kaatumisriski on kaksinkertainen näitä lääkkeitä käyttämättömiin verrattuna.

Tutkimuksessa käytiin läpi Hartikaisen (2010) taulukossa (taulukko 15) luokitellut nikotiini- ja muskariinireseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet. AT-potilaiden lääkityksestä saapuneissa tiedusteluissa ei juuri esiintynyt näitä lääkeaineita. Eniten esiintyneet antikolinergiset

lääkeaineet olivat pakkoinkontinenssin hoidossa käytetyt solifenasiini (8 kysymystä) ja tolterodiini (6 kysymystä). Muita Hartikaisen taulukossa mainittuja antikolinergeja esiintyi vain satunnaisesti. Tutkimustulosten perusteella voi päätellä, että yhteisvaikutukset AT-lääkkeiden ja antikolinergien välillä ovat varsin harvinaisia ja aiheuttavat kenties turhaankin huolta. Toki on huomattava, että antikolinergit voivat olla haitallisia myös muille kuin AT-potilaille. Tutkimusaineisto oli suppeahko verrattuna koko maan väestöön ja tutkimus käsitteli vain AT-potilaiden, ei kaikkien iäkkäiden, lääkitystä.

Yhteisvaikutuksiin liittyvien kysymysten määrä nousi vuosista 2002–2003 vuosiin 2004–2005 mutta kääntyi tämän jälkeen laskuun. Yhteisvaikutuskysymysten määrän lasku johtunee erityisesti apteekkien paremmista mahdollisuuksista selvittää yhteisvaikutukset itse. SFINX-yhteisvaikutustietokanta tuli Terveysporttiin vuoden 2005 lopussa ja apteekit ottivat sen varsin nopeasti käyttöön (Laine Kari, sähköpostiviesti, 10.5.2012). Integraatio reseptintoimitusjärjestelmiin Pharmadataan (sisältäen entisen Proversan) ja Receptumiin, tapahtui vuosien 2006–2008 aikana.

Yhteisvaikutusten jälkeen eniten AT-lääkitykseen liittyviä kysymyksiä esitettiin lääkkeiden annostuksesta, antotavasta ja käytöstä. Usein nämä tiedustelut liittyivät lääkkeiden ottamiseen helpommin nieltävässä muodossa, esim. tablettien murskaamiseen. Myös laastarin käyttöön liittyviä kysymyksiä, esim. tiedusteluja laastarin puolituksesta tai käytöstä saunomisen/suihkussa käymisen yhteydessä, esiintyi jonkin verran. Laastarin käyttäminen voisi säästää monilta tabletin ongelmilta, kuten murskaamiselta. Rivastigmiini-laastari (Exelon®) aiheuttaa yleensä vähemmän haittavaikutuksia, erityisesti gastrointestinaalisia haittoja, kuin lääkkeen oraalinen annostelu (Dhillon 2011, Greenspoon ym. 2011). Laastari kiinnittyy ihoon hyvin ja on hyvin siedetty, lääkeaineen vapautuminen ja imeytyminen laastarista on tasaista sekä laastarin on havaittu parantavan hoitomyöntyvyyttä. Laastarin haittapuolina näyttäisivät olevan joillekin potilaille laastarista aiheutuva ihottuma ja laastarin asettamiseen liittyvät ongelmat (esim. väärä kohta tai väärä vaihtoväli).

Annostus, antotapa ja käyttö-ongelmaluokan suuri kysymysmäärä voi osittain johtua siitä, että iäkkäiden määrä kasvaa jatkuvasti ja heidän toimintakykynsä pysyy hyvänä pidempään, jolloin erityisesti kotihoidossa olevien vanhusten lääkitys kiinnostaa useampia ihmisiä. Käytännön asioita lääkkeiden antamisesta voisi painottaa apteekissa enemmän, jotta oikea annostelu olisi potilaalle tai omaiselle selkeä. Erityisesti moni hoitaja hyötyisi koulutuksesta, jossa käytäisiin läpi annosteluun liittyviä seikkoja.

Kolmanneksi kysytyin AT-lääkitykseen liittyvien kysymysten ryhmä olivat haittavaikutukset. Monet haittavaikutuskysymykset olivat yhteisvaikutuskysymysten kaltaisia tai esiintyivät yhtä aikaa niiden kanssa; kysyjä esimerkiksi antoi listan potilaan lääkkeistä ja tiedusteli, mitä haittavaikutuksia ne voivat aiheuttaa. Kirjallisuuskatsauksen taulukossa 17 on lueteltu AT-lääkkeiden yleisimpiä haitta- ja yhteisvaikutuksia. Tutkimusaineistossa esiin nousseita haittoja tai haittavaikutuksiksi oletettuja oireita olivat mm. uneliaisuus, huimaus, hengenahdistus, ihoärsytys (laastarista), aggressiivisuus, pahoinvointi, harhat, sekavuus, pelkotilat ja väsymys. Osa haittavaikutuksista saattoi olla AT:iin liittyviä käytösoireita (esim. aggressiivisuus, sekavuus ja pelkotilat), osa muihin sairauksiin liittyviä oireita ja osa lääkkeiden aiheuttamia haittoja. Vaikeammissa tapauksissa lääkärin konsultointi lienee hyödyllinen ja lääkitys mahdollisiin käytösoireisiin tarpeen.

### **11.3. Alzheimerin tauti-potilaiden lääkitykseen liittyvät lääkeaineryhmät ja lääkkeet**

AT-potilaan lääkityksestä tiedusteltaessa kysytyin lääkeaineryhmä oli hermostoon vaikuttavat lääkkeet, sillä kaikki AT-lääkkeet ja käytösoireiden lääkkeet kuuluvat tähän kategoriaan. Muita paljon kysymyksissä esiintyneitä lääkeaineryhmiä olivat sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet, veritautien lääkkeet ja ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet. Tulokset eivät ole yllättäviä, sillä ikääntyneellä väestöllä näitä lääkeaineita on yleisesti käytössä.

Eniten kysymyksissä esiintyneitä sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeitä olivat beetasalpaajat, reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, sydänlääkkeet ja diureetit. Yli viidesosa kaikista tutkimuksen kysymyksistä liittyi antitromboottisiin lääkeaineisiin, joista varfariini nousi vahvasti esille. On huomioitavaa, että varfariini on ongelmallinen useiden lääkkeiden yhteis- ja haittavaikutuksien kannalta. Kysymyksissä eniten esiintyneitä ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeitä olivat kivennäisaineet (esim. kalsium- ja kaliumvalmisteet) ja liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet. Kaikki esille nousseet lääkeaineet ovat tavanomaisia lääkeaineita iäkkäille.

Iäkkäät käyttävät paljon psyykenlääkkeitä (Rikala ym. 2011). Suomessa yli kolmasosa yli 75-vuotiaista laitoshoidossa olevista ihmisistä käyttää vähintään yhtä psyykenlääkettä. Psyykenlääkkeillä voi olla erityisesti vanhuksille haitallisia vaikutuksia ja niitä suositellaan käytettäväksi vain rajallisen ajan. Bentsodiatsepiinit, masennuslääkkeet ja antipsykootit lisäävät kaatumisriskiä ja bentsodiatsepiinit heikentävät kognitiota ja aiheuttavat riippuvuutta.

Antipsykoottien käyttö voi lisätä dementiasta kärsivien potilaiden kuolleisuutta. Etenkään bentsodiatsepiineja ei tulisi käyttää 2-4 viikkoa pidempään ja antidepressanttien käyttö tulisi lopettaa, kun masennuksen parantumisesta on kulunut vuosi. Suosituksista huolimatta psykykenlääkkeitä käytetään usein pitkään yli 75-vuotiailla laitoshoidossa olevilla potilailla.

Käyttöoireita esiintyy jossakin vaiheessa 90%:lla eri muistasairauksia sairastavista (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Käyttöoireita pitää hoitaa, kun ne rasittavat potilasta, voivat aiheuttaa vaaratilanteita taikka heikentävät hänen omatoimisuuttaan tai sosiaalista vuorovaikutusta. Vaikeiden muistisairauteen liittyvien käyttöoireiden hoidossa psykoosilääkkeistä hyötyy noin puolet tai 2/3 potilaista, ja vaste tulee esiin 2-4 viikon kuluttua (Koponen ja Saarela 2010). Masennus- ja psykoosilääkehoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti 3–6 kuukauden välein (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Mitä useampia psykykenlääkkeitä potilaalla on käytössä, sitä todennäköisemmin käyttö on pitkäaikaista (Rikala ym. 2010).

Antipsykoottisia lääkkeitä käytetään yleisesti dementiapotilaiden käyttöoireiden hoitoon hoitokodeissa (Kleijer ym. 2009). Hoitokotien asukkaista antipsykootteja käyttävät arviolta 39% Suomessa, 35% Hollannissa, 36% Sveitsissä, 24% Kanadassa ja 27% USA:ssa. Korkeat käyttäjämäärät ovat aiheuttaneet huolta antipsykoottien tehon riittävydestä ja haittavaikutuksista. Vuonna 2005 Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto, FDA ilmoitti, että atyyppisten antipsykoottien (esim. ketiapiini ja risperidoni) käyttö iäkkäillä dementiapotilailla voi lisätä kuolleisuutta jopa 1,6–1,7 -kertaisesti.

AT:n hoidossa käytetyt antipsykootit voivat nopeuttaa potilaan kognitiivisten kykyjen heikkenemistä (Kleijer ym. 2009, Mohamed ym. 2010, Mohamed ym. 2012, Vigen ym. 2011). Vaikka joidenkin tutkimusten mukaan antipsykoottien teho on heikko AT:n käytöshäiriöihin, on kuitenkin todettu, että osa lääkkeitä helpottaa jossain määrin käytöshäiriöitä ja voi parantaa sekä potilaiden että hoitajien elämänlaatua. Jokainen potilas tulisi aina arvioida yksilöllisesti. AT-potilaan psykiatristen ongelmien, käytöshäiriöiden ja potilaan elämänlaadun on todettu vaikuttavan enemmän hoitajan hyvinvointiin kuin potilaan kognitiivisten ja funktionaalisten toimintojen heikkenemiseen. Muiden hoitokeinojen puute, omaisten painostus, hoitohenkilökunnan "halu tehdä jotakin" ja huolet käyttäytymisominaisuuksien lisääntymisestä voivat selittää, miksi lääkärit yhä määräävät yleisesti näitä lääkkeitä.

Tiettyjä keskushermostoon vaikuttavia aineita analysoitiin tutkimuksessa yksityiskohtaisemmin. Analyysiin valittiin tavanomaisista kysymyksissä esiintyneistä

keskushermostoon vaikuttavista lääkeaineista yleisimmin esiintyneet. Esiintymistiheys määritettiin lääkeaineille, jotka tutkijan ja ohjaajan mielikuvien ja kokemuksen perusteella olivat yleisesti iäkkäillä käytössä ja tutkijan mielestä nousivat usein esille tutkimusaineistossa. Jokaisen kysymyksissä esiintyneen keskushermostoon vaikuttavan lääkeaineen esiintymistiheyttä ei määritetty, mikä saattoi vääristää tuloksia.

Vaihteluväli eri keskushermostoon vaikuttavista lääkeaineista esitettyjen kysymysten lukumäärässä oli 16–45, mikä saattoi vääristää tuloksia. Jo vähäinenkin kysymysmäärä saattoi näyttäytyä suurena prosentuaalisena lukuna, kun tarkasteltiin, kuinka suuri prosentuaalinen osuus tietystä lääkeaineesta koskee tiettyntyyppisiä kysymyksiä. Esim. yhteisvaikutuksia tarkasteltaessa suurin prosentuaalinen osuus kysymyksistä koski tsopiklonia (n=17): 88% kaikista tsopiklonikysymyksistä liittyi yhteisvaikutuksiin. Haittavaikutusten kohdalla esiin nousi loratsepaami (n=16): 44% kaikista loratsepaamikysymyksistä liittyi haittavaikutuksiin. Antotapaa ja käyttöä koskevissa tiedusteluissa eniten kysyttiin risperidonista (n=37): 27% kaikista risperidonikysymyksistä liittyi annostukseen ja antotapaan. Ketiapiini ja risperidoni olivat lukumääräisesti eniten kysytyjä keskushermostoon vaikuttavia aineita, joten näiden kohdalla prosenttiosuudet antavat luotettavimman tuloksen.

Käypä hoito -suosituksen mukaan dementiaan liittyvät vaikeat käytösoireet ovat vain risperidonin virallinen käyttöaihe, mutta tutkimuksessa nousi yllättäen esille ketiapiinin käytön yleisyys (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010). Kelan tilastojen mukaan vuonna 2008 Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin alueella ketiapiiniresepteistä lääkekorvauksia annettiin asukasmäärään suhteutettuna kaksi kertaa enemmän kuin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (Laitinen ym. 2010). Alueelliset erot lääkkeiden määräämiskäytännössä voivat selittää ketiapiinista esitettyjen kysymysten suurta määrää.

Koposen (2010) näytönastekatsauksessa tarkasteltiin kolmea eri tutkimusta, joiden mukaan risperidoni on tehokas laitospotilaiden dementiaan liittyvien vaikeiden käytösoireiden hoidossa. Risperidoni tehoi aggressioon, agitaatioon ja psykoosioireisiin. Tiedot ketiapiinista ovat jokseenkin ristiriitaisia. Vatajan (2010b) näytönastekatsauksessa verrattiin neljää eri tutkimusta, jotka käsittelivät ketiapiinin tehoa AT-potilaiden levottomuuden ja psykoottisuuden hoidossa. Katsauksen mukaan ketiapiinilla ei liene näihin tehoa. Vatajan tarkastelemien tutkimusten mukaan ketiapiini saattaa suurella annoksella olla tehokas dementiapotilaiden agitaation, mutta ei psykoosioireiden hoidossa. Yhden tutkimuksen perusteella ketiapiinista ei ollut hyötyä vaikeasti dementoituneiden, AT:ia sairastavien

laitoshoitopotilaiden levottomuuden hoidossa. Tutkimusten ongelmina Vataja piti esim. lyhyttä kestoja (annosta ei ehditty nostaa tehokkaalle hoitotasolle) tai liian pientä lääkeannosta.

Oksatsepaamia ja loratsepaamia käytetään AT-potilailla todennäköisesti rauhoittavina lääkkeinä vaikeampiin käytösoireisiin. Käytösoireet tai masennus voivat aiheuttaa AT-potilaille unettomuutta, jonka hoitoon käytetään tematsepaamia ja tsopiklonia. Loratsepaamista ja tsopiklonista kysyivät huomattavasti eniten hoitajat, mikä saattaa johtua siitä että näiden lääkkeiden käyttäjät eivät enää itse huolehdi lääkityksestään. Sitalopraami ja mirtatsapiini ovat tarkoitettu yleensä masennuksen hoitoon. Sitalopraami saattaa olla tehokas laitospotilaiden dementiaan liittyvien käytösoireiden hoidossa ja sillä vaikuttaisi olevan vähemmän kliinisesti merkittäviä interaktioita kuin useimmilla muilla serotoniinin takaisinoton estäjillä (Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito 2010).

Depressio ja dementia ovat molemmat yleisiä sairauksia vanhuusiässä, ja niiden oireet voivat olla samankaltaisia: haluttomuutta, aloitekyvyttömyyttä ja toimintakyvyn heikkenemistä (Juva 2007). Masennus voi yksinäänkin aiheuttaa huomattavia muistivaikeuksia, ja toisaalta dementiaan sairastuneilla on usein masennusoireita jo ennen muistihäiriöitä. Näiden sairauksien erottaminen toisistaan on tärkeää, sillä sekä hoito että ennuste ovat erilaiset.

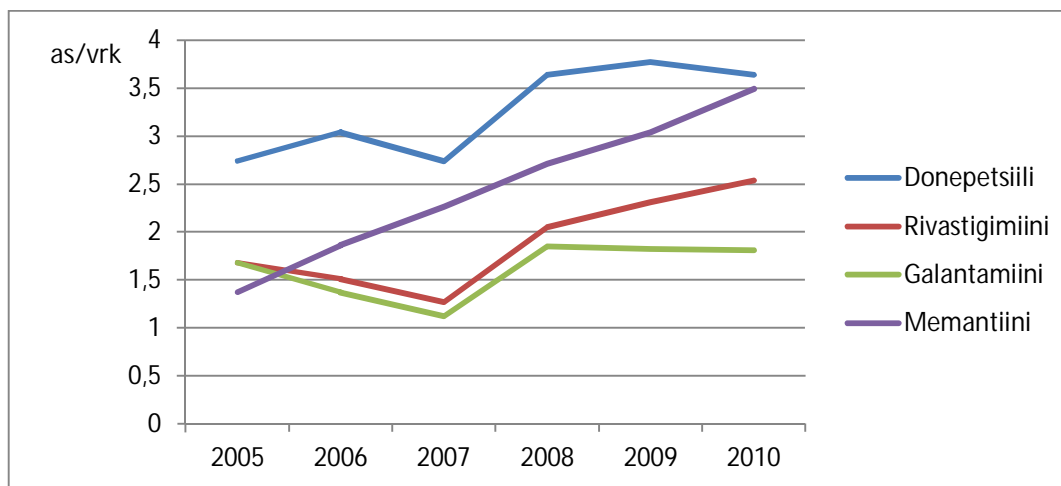
### **11.3.1. Kysymyksissä esiintyneet dementialääkkeet**

Kirjallisuuden mukaan donepetsiili on tehokas ja sillä näyttäisi olevan AKE-estäjistä paras siedettävyyden ja helpoin käytettävyyden, rivastigmiini on tehokas mutta huonommin siedetty ja galantamiinin siedettävyyden on keskinkertainen (Jones 2003). Hoito AKE-estäjillä ei aina yksin riitä, joten yhdistelmähoito AKE-estäjällä ja memantiinilla on järkevää (Parsons ym. 2007). Memantiini aiheuttaa myös yleensä vähemmän haittavaikutuksia kuin AKE-estäjät. Tutkimuksessa dementialääkkeistä eniten tiedusteltiin donepetsiilista ja lähes saman verran kysymyksiä oli memantiinista. Niitä käytetään usein yhdessä ja ne ovat AT:n hoidossa yleisimmin käytettyjä lääkeaineita, joten tulos ei ole yllättävä. Kolmanneksi eniten kysyttiin rivastigmiinista ja neljänneksi eniten galantamiinista. Kaksi kysymystä oli myös takriinista, joka on poistunut markkinoilta.

AKE-estäjät ovat olleet markkinoilla kauemmin kuin memantiini, joten ne oletettavasti tunnetaan paremmin, jolloin tarvetta tiedusteluille ei ole yhtä paljon. Memantiini on AT:n hoidossa käytetyistä lääkkeistä uusin, ja on luonnollista, että sen käyttö lisääntyy tasaisesti, mikäli teho on osoittautunut hyväksi. FDA hyväksyi donepetsiilin markkinoille vuonna 1996 (Potter 2010, Azevedo Marques ym. 2011). Rivastigmiini hyväksyttiin EU:ssa vuonna 1998 ja

USA:ssa vuonna 2000. Galantamiini sai FDA:n hyväksynnän vuonna 2001 ja memantiini tuli markkinoille vuonna 2003.

Suomen Lääketilastojen mukaan tutkimuksen tulokset kertovat lääkkeiden käytön yleisyydestä. Kuvasta 29 nähdään, että vuorokaudessa eniten lääkekorvauksen saaneita on donepetsiilista, toiseksi eniten memantiinista, kolmanneksi eniten rivastigimiinista ja vähiten galantamiinista – sama järjestys kuin KLIKistä kysytyjen kysymysten määrässä. Myös muutokset AT-lääkkeistä tehdyissä tiedusteluissa edellisen 10 vuoden aikana heijastavat memantiinin käytön yleistymistä sekä sitä, että donepetsiiliä ja rivastigimiiniä käytetään galantamiinia enemmän.



**Kuva 29.** Dementialääkkeistä korvauksen saaneiden Suomen asukkaiden lukumäärä per vuorokausi, vuodet 2005–2010 (Suomen lääketilastot 2005–2010)

#### 11.4. Tietolähteet, aineisto ja tutkimusmenetelmät

KLIKin työntekijät käyttivät vastaamisessa apuna eniten Pharmaca Fennicaa, joka oli lähteenä yli puolessa vastauksista. Se on kattava perusteos, josta löytyy varmasti vastaus yleisimpiin kysymyksiin. Pharmacan tietoja on kuitenkin hyvä täydentää myös muilla lähteillä - erityisesti yhteisvaikutuksia tutkittaessa tulisi aina tarkistaa tiedot myös toisaalta. Muita paljon käytettyjä lähteitä olivat mm. omat tiedot, SFINX-lääkeaineinteraktio-tietokanta, Drugdex ja Drug-Reax. SFINX-tietokanta ei ole täysin kattava, vaikka se onkin esim. avoapteekeissa pääasiallinen yhteisvaikutusten selvittämiseen käytetty työkalu. Tietoja kannattaakin täydentää esim. Drugdexin ja Drug-Reaxin avulla. Myös omia tietoja käytettiin paljon vastauksissa ja tällöin on aina tärkeää varmistua siitä, että tieto on ajantasaista.

Tutkimuksessa käytetty aineisto sisälsi 557 kysymystä. Aineisto kerättiin KLIKiin 1.1.2002–31.12.2011 aikana tulleista kysymyksistä olettaen, että jokainen potilas, jolla on käytössä jokin dementiaalääke tai jonka taustatiedoissa on mainittu AT, on AT-potilas. Todellisuudessa näin ei välttämättä ole. Dementilääkkeiden muut indikaatiot ovat melko harvinaisia, mutta niitä voidaan käyttää esim. Lewyn kappale-taudin hoitoon. Tekstissä käytetään pääasiassa termiä "AT-lääkitys", vaikka tutkimuksessa tarkasteltiin myös muita kuin AT-lääkkeitä (tarkemmin ilmaistuna AT-potilaiden lääkitystä). Oletimme kuitenkin, että mikäli henkilön taustatiedoissa on mainittu AT, hänen kokonaislääkitykseensä kuuluu myös AT-lääke tai -lääkkeitä.

Tutkimuksessa kyettiin kirjaamaan potilaan lääkitykseen ainoastaan ne lääkkeet, jotka puhelussa tulivat ilmi. Saattaa olla, että soittaja on maininnut ainoastaan osan potilaan lääkityksestä, eikä tutkimuksen perusteella voida siten tehdä suoria johtopäätöksiä AT-potilaiden kokonaislääkityksestä. Joissakin tapauksissa potilaalla on ollut käytössä useampi saman alaryhmän lääke (esim. dementiaalääkkeiden kategoriasta), mutta analyysivaiheessa on tutkittu, kuinka monessa kysymyksessä tietyn lääkeaineryhmän edustaja esiintyy. Tämä saattaa hieman vääristää kokonaiskuvaa lääkkeiden määrästä, sillä tulokset kertovat pikemminkin kuinka monessa kysymyksessä jokin lääkeaineryhmä on mainittu kuin kuinka monta tietyn lääkeaineryhmän lääkettä yhteensä potilaalla on ollut käytössä. Samaan kysymykseen voi liittyä lukuisia eri lääkeaineita, minkä vuoksi lääkeaineista esitettyjen pylvästaulukoiden ja prosentiosuuksien yhteissumma voi ylittää 100%. Tutkimus antaa käsitystä yleisimmistä kysytyistä lääkkeistä ja ongelmista AT-potilaiden lääkitykseen liittyen.

KLIKin materiaali ei ole tarkoitettu tutkimuskäyttöön, mikä heikentää sen luotettavuutta. Kysymysten kirjaamisvaiheessa on saattanut tapahtua virheitä sekä KLIKissä tapahtuneessa dokumentoinnissa että kysymyksiä numeeriseen muotoon muunnettaessa SPSS-ohjelmaan. Tietoja saattaa kokonaan puuttua tai ne voivat olla virheellisesti tai puutteellisesti kirjattu. Dokumentointilomakkeelle kirjatut kysymykset eivät välttämättä kuvaa täysin todellista puhelinkeskustelua, sillä puhelut voivat olla pitkiä, eikä dokumentointilomaketta täyttävä KLIKin työntekijä välttämättä muista koko keskustelua tai yksinkertaisesti ehdi kirjata kaikkia yksityiskohtia puhelusta. On myös huomioitava, että KLIKiin soittavat tietynlaiset henkilöt. Potilaat, joilla on mahdollisesti suurikin tarve saada apua tai tietoa lääkityksestään, eivät välttämättä osaa tai halua hakea apua ongelmiinsa. Pitkälle edennyt AT sekä huolehtivien omaisten ja hoitajien puuttuminen tekevät tilanteen erityisen hankalaksi. Myös KLIKin maksullisuus saattaa rajoittaa kysyjämääriä.



## 11.5. Johtopäätökset

Tutkimus ei anna täydellistä kokonaiskuvaa AT-potilaiden lääkityksestä, mutta sen perusteella voidaan vetää karkeita johtopäätöksiä esim. siitä, ketkä tarvitsevat tietoa AT-lääkityksestä, millaista tietoa tarvitaan ja kuinka kysyjät ja ongelmaluokat ovat muuttuneet viimeisen kymmenen vuoden aikana.

AT-lääkityksestä tiedustelivat eniten omaiset, vaikka tyypillisesti suurin osa KLIKiin soittajista on lääkkeen käyttäjiä itse, mikä korostaa omaisten roolia AT-potilaiden hoidossa. AT-potilaat ovat yleensä iäkkäitä ja tutkimuksessa suurempi osa oli naisia kuin miehiä. Eniten kysymyksiä esitettiin yhteisvaikutuksista. Yhteisvaikutuskysymyksiä esitettiin suhteessa enemmän AT-lääkityksestä kuin kaikista KLIKiin saapuneista tiedusteluista. AT-potilaille erityisen haitallisia antikolinergisia ja muskariinireseptoreihin vaikuttavia lääkeaineita esiintyi tutkimuksessa todella vähän, mikä viittaa siihen, että vakavista yhteisvaikutuksista ollaan kenties turhaankin huolissaan. Hoitajien tiedustelut painottuivat annostukseen, antotapaan ja käyttöön, mikä korostaa näiden asioiden tärkeyttä heidän työssään.

Kysytyin lääkeaineryhmä oli hermostoon vaikuttavat lääkkeet, joista psykoosilääkkeet esiintyivät kysymyksissä eniten. Psykosilääkkeistä eniten tiedusteltiin risperidonista ja ketiapiinista. Yllättävää oli, että vaikka Käypä hoito -suosituksen mukaan risperidoni on ensisijainen lääke AT:n käytöshäiriöihin, esiintyi tutkimuksessa enemmän kysymyksiä ketiapiinista kuin risperidonista. Myös näyttöä risperidonin tehosta AT:n käytöshäiriöiden hoidossa on ketiapiinia enemmän. Muita paljon kysymyksissä esiintyneitä lääkeaineryhmiä olivat sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet, veritautien lääkkeet ja ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet.

AT-lääkkeistä donepetsiili oli kysytyin ja memantiini toiseksi kysytyin lääkeaine. Memantiiniin liittyvät kysymykset ovat olleet jo pitkään nousussa, vaikka KLIKiin saapuneet kokonaiskysymysmäärät ovat laskussa, mikä heijastanee memantiinin käytön yleistymistä. Myös donepetsiilin ja memantiinin yhteiskäyttö on mahdollista. KLIKin kysymysten määrän väheneminen voi johtua esim. yhteisvaikutustietokantojen yleistymisestä apteekeista. Myös tietoa on nykyään enemmän ja helpommin saatavissa erilaisista lähteistä, kuten Internetistä.

## 12. Lähteet

Azevedo Marques L, Giera M, Lingeman H, Niessen WM: Analysis of acetylcholinesterase inhibitors: bioanalysis, degradation and metabolism. *Biomedical Chromatography* 25(1-2): 278-299, 2011

Atula S: Kuntoutus muistisairauksissa. Lääkärikirja Duodecim 2011. Haettu Internetistä 13.8.2012: [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00860](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00860)

Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey M, Sánchez-Valle R, Molinuevo J, Lladó A: Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology* 76(20): 1720-1725, 2011

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E: Alzheimer's disease. *Lancet* 377(9770): 1019-1031, 2011

Bonda D, Lee HP, Lee HG, Friedlich A, Perry G, Zhu X, Smith M: Novel therapeutics for Alzheimer's disease: an update. *Current Opinion Drug Discovery Development Journal* 13(2): 235-246, 2010

Boyle P, Buchman A, Barnes L, Bennett D: Effect of a purpose in life on risk of incident Alzheimer disease and mild cognitive impairment in community-dwelling older Persons. *Archives of general psychiatry* 67(3): 304-310, 2010

Budimir A: Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy. *Acta Pharm* 61: 1-14, 2011

Carter M, Simms G, Weaver D: The development of new therapeutics for Alzheimer's disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 88 (4): 475-486, 2010

Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U: Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Sciences* 32 (2): 275-279, 2011

Craik F, Bialystok E, Freedman M: Dealing the onset of Alzheimer disease – bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology* 75: 1726-1729, 2010

Dhillon S: Rivastigmine transdermal patch: a review of its use in the management of dementia of the Alzheimer's type. *Drugs* 18;71(9): 1209-1231, 2011

Di Paolo G, Kim TW: Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nature Reviews Neuroscience* 12(5): 284-296, 2011

Elektroninen Pharmaca Fennica. Haettu Internetistä 21.9.2011

Erkinjuntti T, Rinne J, Alhainen K, Soininen H: Muistihäiriöt ja dementia. Kirjassa: *Neurologia*, ss. 356-378, 2. painos. Toim. Soinila S, Kaste M, Somer H, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2006

Fimea: ATC-luokitus. Haettu Internetistä 4.7.2012:

<http://fimeaweb.fimea.fi/atckoodi/?expandtree=A,N,L04,L>,

Färkkilä M, Pirttilä T: Alzheimerin tauti ja muut muistisairaudet. Kirjassa: Kliininen farmakologia ja lääkehoito, ss. 571-574, 2. painos. Toim. Neuvonen P, Backman J, Himberg J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö K, Kandidaattikustannus Oy, Helsinki 2011

Grammas P: Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* 8(26), 2011

Greenspoon J, Herrmann N, Adam D: Transdermal rivastigmine: management of cutaneous adverse events and review of the literature. *CNS Drugs* 25(7): 575-583, 2011

Gu Y, Nieves J, Stern Y, Luchsinger J, Scarmeas N: Food combination and Alzheimer disease risk – a protective diet. *Archives of Neurology* 67(6): 699-706, 2010

Hardy J: The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *Journal of Neurochemistry* 110 (4): 1129-1134, 2009

Hartikainen S: Iäkkään monilääkitys. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 118(4): 385-391, 2002

Hartikainen S: Alzheimerin tautia sairastavien lääkehoito, ongelmalliset lääkevalmisteet. *Suomalainen Lääkäriseura Duodecim*, Helsinki 2010. Haettu Internetistä 16.12.2011: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Hartmann T, Kuchenbecker J, Grimm M: Alzheimer's disease: the lipid connection. *Journal of Neurochemistry* 103(1): 159-170, 2007

Herrmann N, Gill S, Bell C, Anderson G, Bronskill S, Shulman K, Fischer H, Sykora K, Shi HS, Rochon P: A population-based study of cholinesterase inhibitor use for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 55(10): 1517-1523, 2007

Huupponen R, Hartikainen S: Monilääkitys - huono isäntä, joskus kelpo renki. *Suomen Lääkärilehti* 66(36): 2602-2603, 2011

Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso Adel C, Grundke-Iqbal I: Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathology* 118(1): 53-69, 2009

Iqbal K, Grundke-Iqbal I: Opportunities and challenges in developing Alzheimer disease therapeutics. *Acta Neuropathology* 122: 543-549, 2011

Itä-Suomen yliopiston verkkoapteekki: Kuopion Lääkeinformaatiokeskus. Päivitetty vuonna 2010. Haettu Internetistä 3.4.2012: <http://www.yliopistonverkkoapteekki.fi/KUOPION-LAAKEINFORMAATIOKESKUS>

Jones R: Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 18: 7-13, 2003

Jokinen T, Vanakoski J, Skippari L, Iso-Aho M, Simoila R: Iäkkäiden potilaiden kokonaislääkitystä on syytä arvioida säännöllisesti kotihoidossa. Suomen Lääkärilehti 64(19): 1772-1776, 2009

Juva K: Dementia ja depressio. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 123(10): 1231-1237, 2007

Juva K: Alzheimerin tauti. Lääkärikirja Duodecim 2011. Haettu Internetistä 25.9.2011: [www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00699](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00699)

Karran E, Mercken M, Strooper BD: The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. Nature Reviews Drug Discovery 10(9): 698-712, 2011

Kenche V, Barnham K: Alzheimer's disease & metals: therapeutic opportunities. British Journal of Pharmacology 163(2): 211-219, 2011

Keränen T: Haitalliset lääkeaineinteraktiot neurologiassa. Kirjassa: Neurologia, ss. 645-652, 2. painos. Toim. Soinila S, Kaste M, Somer H, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2006

Kim J, Basak J, Holtzman D: The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. Neuron 63 (3): 287-303, 2009

Kivelä SL, Rähä I: Iäkkäiden lääkehoito. Kapseli 35, ss. 55-58. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos, Helsinki 2007

Kleijer B, van Marum R, Egberts A, Jansen P, Frijters D, Heerdink E, Ribbe M: The course of behavioral problems in elderly nursing home patients with dementia when treated with antipsychotics. International Psychogeriatrics 21(5): 931-490, 2009

Koponen H: Risperidoni dementian käytösoireiden hoidossa. Näytönastekatsaukset, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2010. Haettu Internetistä 9.9.2012: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksentaytaartikkeli/tunnus/nak05341>

Koponen H ja Saarela T: Käytösoireiden hoito. Kirjassa: Muistisairaudet, ss. 485-503, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010

Kuitunen T, Kuisma P, Hoppu K: Medication errors made by health care professionals. Analysis of the Finnish Poison Information Centre data between 2000 and 2007. European Journal of Clinical Pharmacology 64(8): 769-74, 2008

Käypä hoito: Muistisairauksien diagnostiikka ja lääkehoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä, Lääkäriseura Duodecim, Helsinki 2010. Haettu Internetistä 6.9.2011: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Käypä hoito -suositus muistisairauksista: Ehkäisy, varhainen taudinmääritys, kokonaisvaltainen hoito ja kuntoutus sekä ehyt hoitopolku avainasemassa. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Neurologisen

Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä, Lääkäriseura Duodecim, Helsinki 2010. Haettu Internetistä 24.9.2011: [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi)

Laitinen K, Kekäläinen V, Raunio H: "Miksi minulle on tätä määrätty, enhän minä hullu ole" - tutkimus Kuopion lääkeinformaatiokeskukseen tulleista psykoosilääkkeisiin liittyvistä kysymyksistä. *Dosis* 26 (4): 214-223, 2010

Lambert J, Heath S, Even S, Champion D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Zelenika D, Bullido M, Tavernier B, Letenneur L, Bettens K, Berr C, Pasquier F, Fiévet N, Barberger-Gateau P, Engelborghs S, Deyn P, Mateo I, Franck A, Helisalmi S, Porcellini E, Hanon O, Pancorbo M, Lendon C, Dufouil C, Jaillard C, Leveillard T, Alvarez V, Bosco P, Mancuso M, Panza F, Nacmias B, Bossù P, Piccardi P, Annoni G, Seripa D, Galimberti D, Hannequin D, Licastro F, Soininen H, Ritchie K, Blanché H, Dartigues J, Tzourio C, Gut I, Van Broeckhoven C, Alperovitch A, Lathrop M, Amouyel P: Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics* 41: 1094-1099, 2009

Lee Y, Han S, Nam S, Oh K, Hong J: Inflammation and Alzheimer's disease. *Archives of pharmacal research* 33(10): 1539-1556, 2010

Lehtovirta M: Perinnöllisyys ja geenitestit. Kirjassa Kirjassa: Muistisairaudet, ss. 432-435, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010

Leoni V: The effect of apolipoprotein E (ApoE) genotype on biomarkers of amyloidogenesis, tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 49(3): 375-383, 2011

Levin E, McClernon F, Rezvani A: Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology* 184: 523-539, 2006

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea / Lääkelaitos, Kansaneläkelaitos: Suomen lääketilastot 2000–2009, Helsinki vuodet 2001–2010

Lääketietokeskus: Kansallinen lääkeinformaatiokeskus KLIK. Päivitetty vuonna 2012. Haettu Internetistä 3.4.2012: <http://www.laaketietokeskus.fi/ratkaisut/klik>

Maelicke A, Schrattenholz A, Samochocki M, Radina M, Albuquerque E: Allosterically potentiating ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Behavioral brain research* 113: 199-206, 2000

Mancuso M, Orsucci D, Volpi L, CAlsolaro V, Siciliano G: Coenzyme Q10 in Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders. *Current Drug Targets* 11: 111-121, 2010

Martikainen J, Viramo P, Frey H: Muistisairauksien terveystaloudellinen merkitys. Kirjassa: Muistisairaudet, ss. 45-47, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010

- McNaull B, Todd S, McGuinness B, Passmore A: Inflammation and anti-inflammatory strategies for Alzheimer's disease – a mini-review. *Gerontology* 56 (1): 3-14, 2010
- Mohamed S, Rosenheck R, Lyketsos C, Kaczynski R, Sultzer D, Schneider L: Effect of second-generation antipsychotics on caregiver burden in Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry* 73(1):121-128, 2012
- Mohamed S, Rosenheck R, Lyketsos C, Schneider L: Caregiver burden in Alzheimer disease: cross-sectional and longitudinal patient correlates. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 18(10): 917-27, 2010
- Muistiliitto: Muistiliitto. Haettu Internetistä 13.8.2012:  
<http://muistiliitto.fi/fin/muistiliitto/muistiliitto/>
- Pagani L, Eckert A: Amyloid-Beta Interaction with Mitochondria. *International Journal of Alzheimer's Disease*: article ID 92505, 2011. Haettu Internetistä 1.10.2011: *International Journal of Alzheimer's Disease*:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ezproxy.uef.fi:2048/pmc/articles/PMC3065051/?tool=pubmed>
- Parsons C, Stoffler A, Danysz W: Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology* 53: 699-723, 2007
- Pasinetti G, Eberstein J: Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* 106(4): 1503-1514, 2008
- Pinquart M, Sörensen S: Helping caregivers of persons with dementia: which interventions work and how large are their effects? *International Psychogeriatrics* 18(4):577-595, 2006
- Pirttilä T, Erkinjuntti T: Alzheimerin taudin kliininen kuva ja diagnoosi. Kirjassa: *Muistisairaudet*, ss. 121-141, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010
- Pirttilä T, Suhonen J, Rahkonen T, Erkinjuntti T: Muistisairauslääkkeet ja niiden käyttö. Kirjassa: *Muistisairaudet*, ss. 465-484, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010
- Potter P: Investigational Medications for Treatment of Patients With Alzheimer Disease. *Journal of the American Osteopathic Association* 110 (9 suppl 8): 27-36, 2010
- Rafii M, Aisen P: Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Medicine* 7:7, 2009. Haettu Internetistä 18.10.2011:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649159/?tool=pubmed>
- Reitz C, Tang M, Schupf N, Manly J, Mayeux R, Luchsinger J: Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 67(12): 1491-1497, 2010

- Rikala M, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S: Psychotropic drug use in community-dwelling elderly people-characteristics of persistent and incident users. *European Journal of Clinical Pharmacology* 67(7): 731-739, 2011
- Rinne J, Koulu M: Alzheimerin taudin lääkkeet. Kirjassa: *Farmakologia ja toksikologia*, ss. 481-490, 7. painos. Toim. Koulu ja Tuomisto, Medicina Oy, Kuopio 2007
- Schaeffer E, Figueiro M, Gattaz W: Insights into Alzheimer disease pathogenesis from studies in transgenic animal models. *Clinics* 66 (1): 45-54, 2011
- Schwalbe O, Scheerans C, Freiberg I, Schmidt-Pokrzywniak A, Stang A, Kloft C: Compliance assessment of ambulatory Alzheimer patients to aid therapeutic decisions by healthcare professionals. *BMC Health Services Research* 10: 232, 2010
- Small D, Klaver D, Foa L: Presenilins and the  $\gamma$ -secretase: still a complex problem. *Molecular Brain* 3:7, 2010. Haettu Internetistä 7.11.2011:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845129/?tool=pubmed>
- Soininen H, Kivipelto M: Muistisairauksien ennaltaehkäisy. Kirjassa Kirjassa: *Muistisairaudet*, ss. 448-456, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010
- Sulkava R: Neurogeriatria. Kirjassa: *Neurologia*, ss. 640-644, 2. painos. Toim. Soinila S, Kaste M, Somer H, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2006
- Sulkava R: Neurologiset sairaudet. Kirjassa: *Geriatria*, 1. painos. Toim. Tilvis R, Hervonen A, Jääntti P, Lehtonen A, Sulkava R, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2003
- Tienari P, Polvikoski T, Tanila H: Alzheimerin taudin patogeneesi. Kirjassa: Kirjassa: *Muistisairaudet*, ss. 102-120, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010
- Tilvis R, Neuvonen P, Pitkälä K: Lääkehoidon erityispiirteet vanhuksilla. Kirjassa: *Kliininen farmakologia ja lääkehoito*, ss. 123-137, 2. painos. Toim. Neuvonen P, Backman J, Himberg J, Huupponen R, Keränen T, Kivistö K, Kandidaattikustannus Oy, Helsinki 2011
- Vataja R: Muistisairauteen liittyvät käytösoireet. Kirjassa: *Muistisairaudet*, ss. 91-95, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010a
- Vataja R: Ketiapiinin teho Alzheimerin taudin käytösoireiden hoidossa. Näytönastekatsaukset, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2010b. Haettu Internetistä 9.9.2012: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/nak07377#R1>
- Verghese P, Castellano J, Holtzman D: Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *The Lancet Neurology* 10(3): 241-252, 2011

Vigen C, Mack W, Keefe R, Sano M, Sultzer D, Stroup T, Dagerman K, Hsiao J, Lebowitz B, Lyketsos C, Tariot P, Zheng L, Schneider L: Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *The American Journal of Psychiatry* 168(8):831-839, 2011

Viramo P, Strandberg T: Muistipotilaan yleishoito. Kirjassa: Muistisairaudet, ss. 498-504, 1. painos. Toim. Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H, Duodecim, Helsinki 2010

Zakharov S, Tomas N, Pelclova D: Medication errors-an enduring problem for children and elderly patients. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 2012. Haettu Internetistä 15.15.2012: <http://informahealthcare.com.ezproxy.uef.fi:2048/doi/abs/10.3109/03009734.2012.659771>

Zhang Y-W, Thompson R, Zhang H, Xu H: APP processing in Alzheimer's disease. *Molecular Brain* 4 (3), 2011. Haettu Internetistä 1.11.2011: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022812/?tool=pubmed>

Zhao W, Townsend M: Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1792 (5): 482-496, 2009



## Liite 1

1. Kysymyksen tunniste

2. Päivämäärä

3. Mistä kysytty

1 Kuopio

2 muu Suomi

3 ei tietoa

4. Mitä kautta tullut

1 puhelin

2 sähköposti

3 Internet-lomake

4 muu

5 ei tietoa

5. Kysyjä

1 potilas

2 omainen

3 farmaseutti/proviisori

4 lääkäri

5 hoitaja

6 muu ammattihenkilö

7 ei tietoa

6. Ikä (vuotta)

1 yli 65

2 16–65

3 ei tietoa

7. Sukupuoli

1 nainen

2 mies

3 ei tietoa

8. Kysymyksessä esiintyvien lääkeaineiden  
ATC-koodit

9. Ongelmaluokka

1 annostus, antotapa,  
lääkkeen käyttö

2 haittavaikutukset

3 yhteisvaikutukset

4 hoito-ohjeet ja -suositukset

5 kontraindikaatiot

6 vaikutus, käyttötarkoitus

7 lääkityksen arviointi

8 valmisteiden vertailu

9 lääkkeen tunnistaminen

10 saatavuus, hinta,  
korvattavuus

11 säilytys, säilyvyys

12 koostumus, apuaineet

13 muu

## 10 Lähteet

- 1 Pharmaca Fennica
- 2 ammattilehdet
- 3 Martindale
- 4 Drugdex
- 5 Drug-Reax
- 6 Idis
- 7 Index Nominum
- 8 Lääkärin tietokannat
- 9 Lääkehinnasto
- 10 omat tiedostot / arkistot
- 11 omat tiedot
- 12 Micromedex  
vaihtoehtolääkkeet
- 13 SFINX-lääkeinteraktiot
- 14 Stockley's Drug  
Interactions
- 15 muu

## 11 Kysymyksen luokittelu

1 Kysytty suoraan  
Alzheimerin tauti-lääkkeestä  
tai lääkelistasta, jossa AT-  
lääke mukana

2 Kysymys esitetty jostain  
muusta kuin Alzheimer-  
lääkkeestä

2 Kysymys esitetty jostain muusta kuin  
Alzheimer-lääkkeestä

## Liite 2

### KYSYMYS-VASTAUS -LOMAKE

Kysymyksen vastaanoton ja kysyjän perustiedot:			
<b>Tunniste:</b>	109590	<b>Vastaanottaja:</b>	Nurmimäki Annika(opiskeli)
<b>Vastaanotettu:</b>	19 - 08 - 2012 17 : 07	<b>Mitä kautta tullut:</b>	
<b>Asiakas:</b>		<b>Kysyjä:</b>	
<b>Toimipaikka:</b>		<b>Tutkimus:</b>	tutkimus - osallistuu tutkimus - ei osallistu tutkimus - ei kysytty, miksi ei?
<b>Käyttötarkoitus:</b>			

Kysymys:	
<b>Potilaan tiedot:</b>	<b>Taustatietoja:</b>
<b>Ikä:</b>	
<b>Sukupuoli:</b>	
<b>Eläin:</b>	

Kysymykseen liittyvä lääkitys:	
<b>Haku:</b>	<input type="text"/> <input type="button" value="Kauppanimi"/> <input type="button" value="Hae"/>

Vastaus:

Vastaukseen liittyvät liitetiedostot:		
<b>Liitetiedosto:</b>	<input type="button" value="Valitse tiedosto"/> Ei valittua tiedostoa	<input type="button" value="Lisää"/>
<b>Nro</b>	<b>Liitetiedosto</b>	

Ongelmaluokat:	
<input type="checkbox"/> annostus, antotapa, lääkkeen käyttö <input type="checkbox"/> ei-lääkkeellinen <input type="checkbox"/> haittavaikutukset <input type="checkbox"/> hoito-ohjeet ja -suositukset <input type="checkbox"/> kontraindikaatiot <input type="checkbox"/> koostumus, apuaineet <input type="checkbox"/> lääkkityksen arviointi <input type="checkbox"/> lääkkityksen arviointi (maksullinen)  <input type="checkbox"/> lääkkeen tunnistaminen <input type="checkbox"/> lääkkeenvalmistus <input type="checkbox"/> muu	<input type="checkbox"/> perustiedot <input type="checkbox"/> raskaus ja imetys <input type="checkbox"/> saatavuus, hinta, korvattavuus <input type="checkbox"/> säilytys, säilyvyys <input type="checkbox"/> tuotevirhe <input type="checkbox"/> vaikutus, käyttötarkoitus <input type="checkbox"/> valmisteiden vertailu <input type="checkbox"/> yhteensopivuus (iv-lääkkeet)  <input type="checkbox"/> yhteisvaikutukset Muu ongelma: <input type="text"/>

Lähteet:	
<input type="checkbox"/> Ammattilehdet <input type="checkbox"/> Drug-Reax <input type="checkbox"/> Drugdex <input type="checkbox"/> Gravbase / Lactbase	<input type="checkbox"/> Omat tiedot <input type="checkbox"/> Pharmaca+Fennica <input type="checkbox"/> SFINX-lääkeinteraktiot <input type="checkbox"/> SPC

<input type="checkbox"/> Idis <input type="checkbox"/> Index Nominum <input type="checkbox"/> Lääkehinnasto <input type="checkbox"/> Lääkärin tietokannat <input type="checkbox"/> Martindale <input type="checkbox"/> Micromedex vaihtoehtolääkkeet <input type="checkbox"/> Omat tiedostot / arkistot	<input type="checkbox"/> Stockley's Drug Interactions Muu: <input type="text"/> Muu: <input type="text"/> Muu lähde/www-sivu: <input type="text"/>
---	--

Vastauksessa hyödynnetyt omat vastaukset: <input type="text"/> <input type="button" value="Lisää vastaus"/>	Vastauksessa hyödynnetyt omat tekstit: <input type="text"/> <input type="button" value="Lisää oma teksti"/>
--	--

Vastaus ja tarkastustiedot:			
<b>Vastaustapa:</b>	<input type="text"/>	<b>Huomio!</b>	<input type="text"/>
<b>Kysyjän yhteystiedot:</b>	<input type="text"/>	<b>Haluttu vastaustapa:</b>	<input type="text"/>
<b>Vastaaja 1:</b>	<input type="text"/>	<b>Vastaaja 2:</b>	<input type="text"/>
<b>Status:</b>	kesken	<b>Vastausaika:</b>	00 - 00 - 0000 00 : 00