

# ALZHEIMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE BUGÜN

Dr. Haşmet A. Hanağası  
İstanbul Tıp Fakóltesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

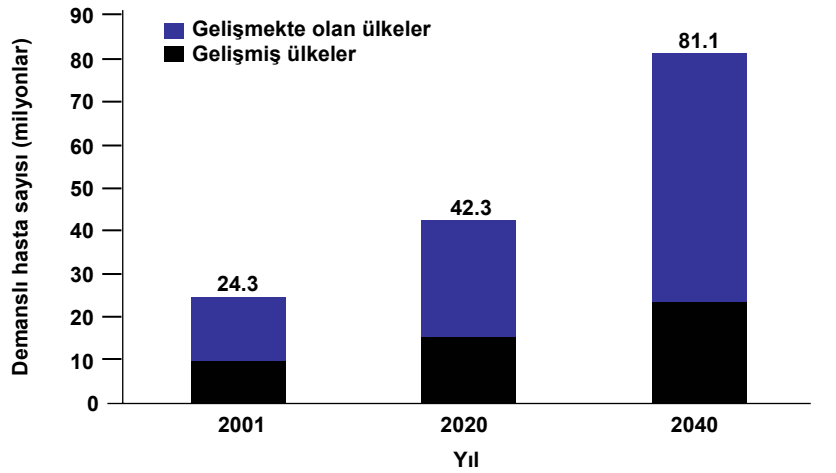
## KONUŞMA PLANI

- ALZHEIMER HASTALIĞI
- KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ
- NMDA RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
MEMANTİN
- KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ ve  
MEMANTİN HAKKINDAKİ GÜNCEL  
TARTIŞMALAR
- DİĞER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI
- SONUÇ

## Alzheimer Hastalığı

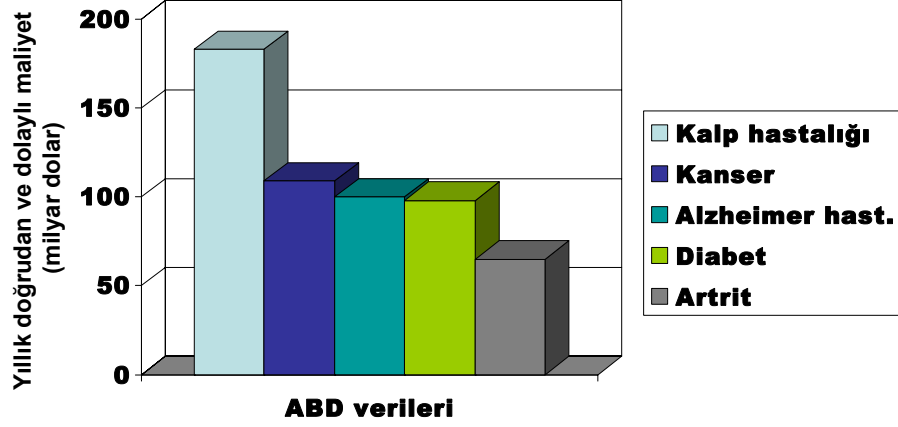
- 65 yaşın üzerinde en sık demans nedeni (~%60-70)
- Dünyada 2006 yılında toplam 26,6 milyon hasta olduğu tahmin ediliyor (Brookmeyer, 2006)
- Türkiye’de 70 yaş üzerinde %11
  - Kadıköy ilçesi (Türkiye Alzheimer Prevelans Çalışması - Gürvit ve ark.)

## Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde demanslı hasta sayısı



Ferri ve ark. Lancet 2005

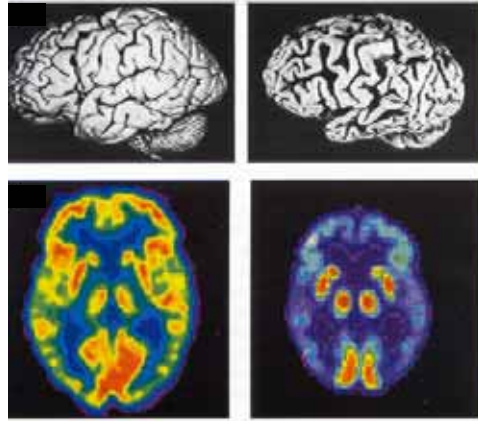
## Alzheimer Hastalığı'nın Toplumsal Maliyeti



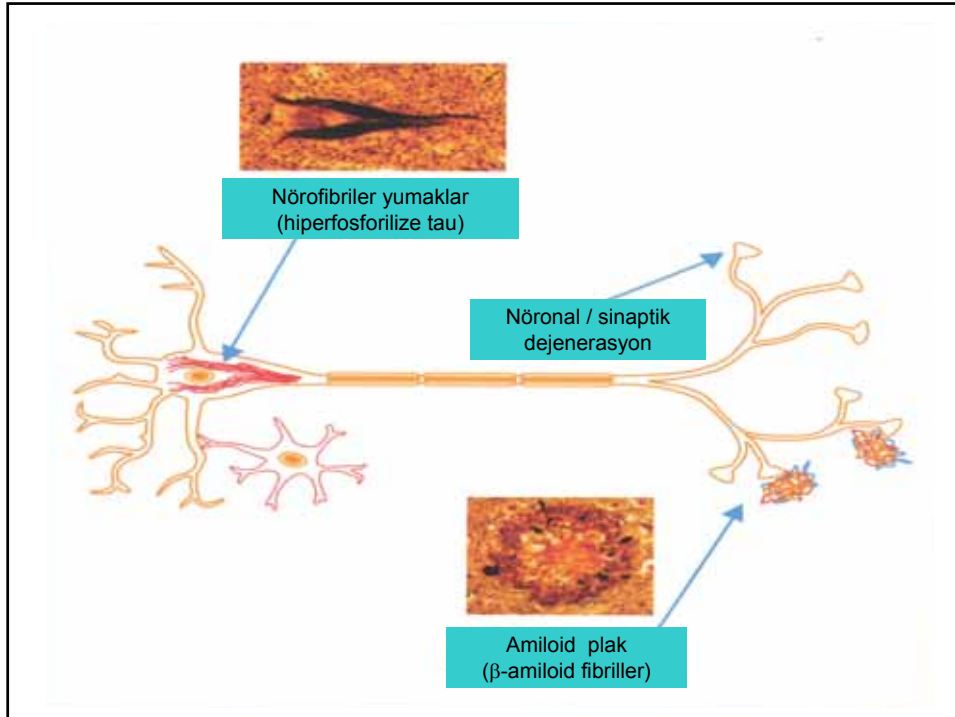
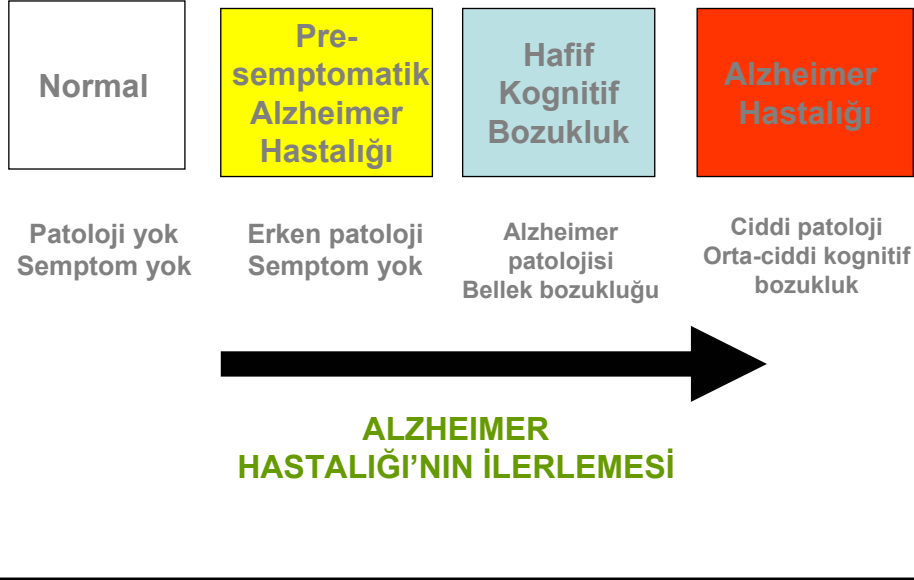
Leifer ve ark. 2003

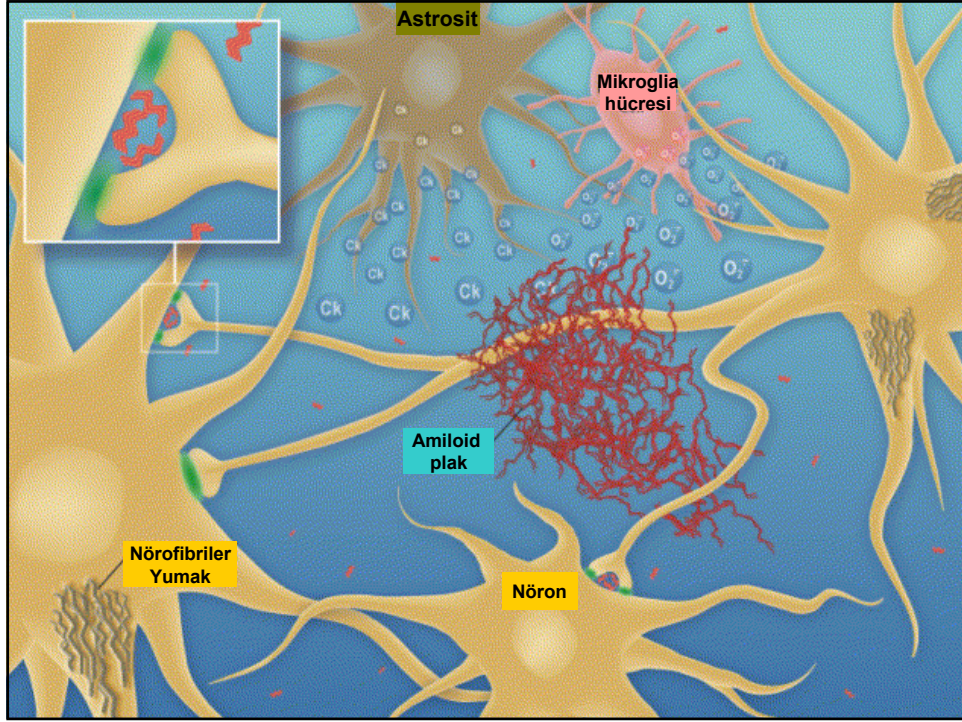
## Alzheimer Hastalığı'nın Tedavisinde Hedeflenen Alanlar

- Kognisyon (bellek ve diğer)
- Fonksiyonel kapasite
  - Günlük yaşam aktiviteleri
- Davranışsal semptomlar (~%90)



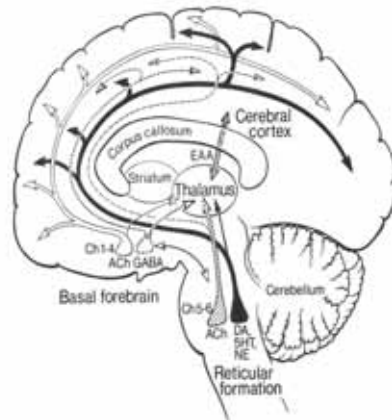
## İlerleyici Bellek Bozukluğunun Sürekliliği





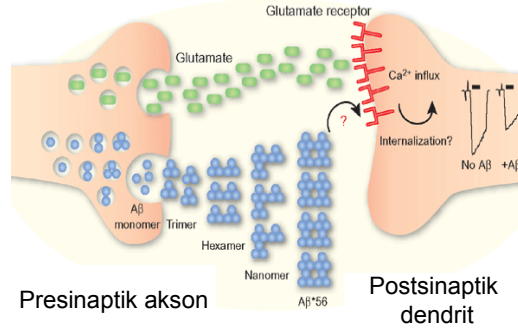
## Alzheimer Hastalığı'nda Kolinerjik Kayıp

- Alzheimer hastalarında **asetilkolin** en fazla azalan nörotransmitterdir (Smith 1978)
- Asetilkolin bellek ve dikkate yakından ilişkili
- Bazal ön beyinde kolinerjik nöronların kaybı hipokampus ve neokortekste presinaptik kolinerjik terminallerde bozukluğa yol açar
- Presinaptik nikotinik ve muskarinik tip 1 kolinerjik reseptörlerde azalma (Gauthier 2002)



## Alzheimer Hastalığı ve Glutamat Toksikitesi

- Artmış glutamat ve NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu intraselüler Ca girişini artırır
- Artmış hücre içi Ca, serbest radikaller oluşmasına, nükleer kromatinde değişikliklere ve DNA hasarına yol açarak nörodejenerasyona neden olur (Hynd, 2004)



## Alzheimer Hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlarla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda etkinlik değerlendirilmesi

- 1. Sonlanım noktaları
  - Kognisyon
  - Fonksiyonel durum (Günlük yaşam aktiviteleri)
  - Davranışsal semptomlar
- 2. Sonlanım noktaları
  - Hasta yakını stresi
  - Bakımevine yatırılma
  - Maliyet

## **Alzheimer Hastalığı'nda Tedavi Stratejileri**

### **A-Semptomatik tedavi**

- Farmakolojik
  - Kognitif
  - Non-kognitif
- Non-farmakolojik

### **B- Hastalığın seyrinin geciktirilmesi**

### **C- Hastalığın önlenmesi**

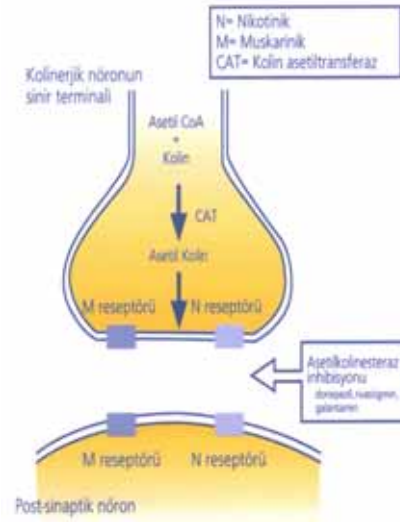
## **Semptomatik Tedavi Kognitif**

- Asetilkolinesteraz inhibitörleri
- NMDA reseptör antagonisti Memantin

## Asetilkolinesteraz inhibitörleri

- Asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek asetilkolinin yıkımını önlerler ve nöronal sinapstaki asetilkolin miktarını artırarak kolinerjik sinapslardaki etkisini uzatırlar

- Donepezil
- Galantamin
- Rivastigmin
- Tacrin



## Asetilkolinesteraz inhibitörleri

	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
Yıl	1996	1998	2000
Kimyasal sınıf	Piperidine	Carbamate	Phenanthrene alkaloid
Beyin selektivitesi	Evet	Evet	Evet
Nikotinik reseptör modülasyonu	?	?	+
Enzim inhibisyonu	AChE	AchE, BuChE	AChE
Plazma yarı ömrü (saat)	50-70	1-1,5	7
Metabolizma	CYP450	Hedef enzim	CYP450

AChE=Asetilkolinesteraz  
BuChE=Butirilkinesteraz

Enz et al., 1993; Nordberg and Svensson, 1998; Weinstock, 1999



### **Alzheimer Hastalığı'nda Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kognitif duruma etkisi**

- Genellikle çalışmalar 3-6 aylık sürelerde yapılmış, ancak 1-2 yıllık çalışmalar da var
- Çalışmaların hepsinde kognisyonu değerlendiren ADAS-Cog ve MMSE puanlarında olumlu etki
  - Ortalama 2,5-5/70 ADAS-cog puanında plaseboya göre iyileşme (tedavi edilmeyen hastalarda yıllık düşüş 7 puan)
  - %15-20 hasta çok belirgin yararlanıyor
    - Rogers 1998; Corey-Bloom 1998; Raskind 2000
- Daha yüksek dozlarda daha iyi sonuçlar

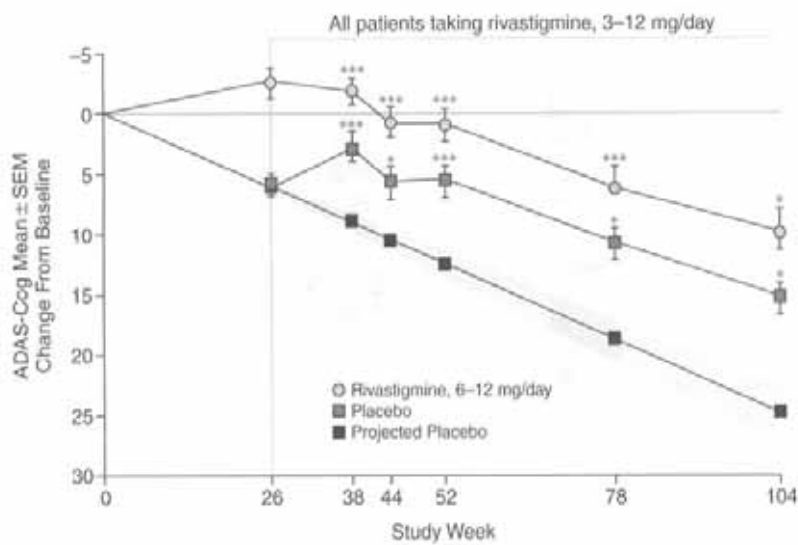
### **Alzheimer Hastalığı'nda Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin fonksiyonel duruma etkisi**

- Çalışmaların tamamında fonksiyonel duruma (günlük yaşam aktivitelerine) etkililer
  - CIBIC-plus'daki etkisi 6. ayda 0,3-0,5 puan iyileşme
- Donepezil kullanan hastalarda plaseboya göre bakım süresinde 1 saatlik kısalma (Feldman ve ark. 2003)
- Donepezil ile sağkalımda artış ve kuruma yatırılmada 2 yıla varan bir süre gecikme (Geldmacher ve ark. 2003, Gasper ve ark. 2005)
- Bakımevine gitme ve otonomi kaybına olumlu etki?

## Davranışsal semptomlar ve Asetilkolinesteraz inhibitörleri

- Davranışsal semptomlarda düzelme her üç ilaç için bildirilmiş (Tariot ve ark. 2000, Finkel ve ark. 2004)
  - Donepezil ve Galantamin ile randomize kontrollü, Rivastigmin ile açık çalışmalardan gelen bilgiler
  - Donepezil, randomize bir çalışmada ajitasyonu ve davranışsal semptomları düzeltmede plasebodan farksız (Howard, 2007)
- Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin davranışsal semptomlara etkisinin semptomatik mi yoksa kognitif düzelmeye mi bağlı olduğu açık değil?

## Hastalığı modifiye edici etki Rivastigmin (Farlow ve ark. 2000)



## **Alzheimer Hastalığı Asetilkolinesteraz inhibitörleri Genel Cochrane Analizleri**

- Birks J. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
  - 3 ilaç da erken-orta evrede kognitif olarak etkin, ayrıca ağır evrede etkin olmadıklarına dair delil yok
    - 3-6 ay için MMSE’de 1,4 puan ADAS-cog’da 2,7 puan iyileşme
  - Ayrıca fonksiyonel ve davranışsal etkileri var
  - Aralarında etkinlik farklılığı olduğuna dair yeterli delil yok
  - Tolerabilite titrasyonu en kolay olan Donepezil lehine, ancak daha uzun süreli titrasyon ile Rivastigmin ve Galantamin de tolere edilebilir

## **Asetilkolinesteraz İnhibitörleri Hafif Kognitif Bozukluk**

- Hafif Kognitif Bozukluk’tan Alzheimer Hastalığı’na geçişte etkisizler
  - Rivastigmin (InDDeX) (2 yıl-Jelic JNNP 2006)
  - Donepezil (ADCS-MIS) (2 yıl-Petersen NEJM 2005)
  - Galantamin (Gal-INT 11-12) (2 yıl-Jelic JNNP 2006)
- Hafif Kognitif Bozukluk’ta 1 yıla kadar semptomatik yarar sağlayabilir ancak 3 yılın sonunda progresyona etkisiz (Petersen 2005, Salloway 2004)
  - Şu andaki bilgilerimize göre Hafif Kognitif Bozukluk’ta kişiye özel durumlar dışında kullanılmamalı

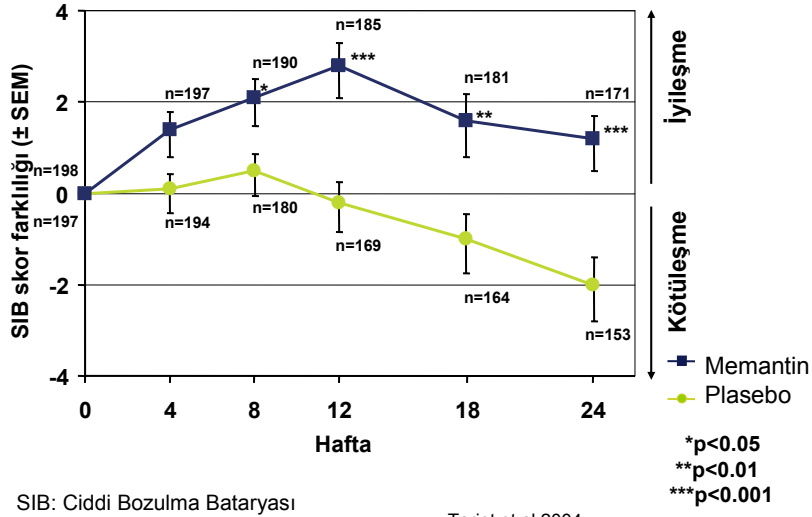
## Memantin

- Memantin, NMDA reseptörlerini göreceli olarak zayıf bloke ederek glutamati azaltır ve kalsiyumun hücreye girişini önler
- Orta-ağır Alzheimer Hastalığı'nda ve Vasküler Demans'ta kognisyon ve günlük yaşam aktivitelerine etkili
  - 252 hasta, 28 haftalık 20 mg/gün çalışması (Reisberg 2003)
  - 166 hasta, 12 haftalık 10 mg/gün çalışması (Winblad 1999)
- Hafif-orta evre 403 (Peskind 2004) ve 470 (Bakchine 2005) Alzheimer hastasında, 24 haftalık 20 mg/gün, çift kör-plasebo kontrollü çalışmada kognisyon ve davranışsal semptomlarda kısmi fayda
  - Dil, bellek ve praksi

## Memantin Kombine Tedavi

- Donepezil+Memantin kombinasyonu en azından 6 aylık süredeki kognitif, günlük yaşam aktivitelerine ve davranışsal semptomlara etkisi tek başına Donepezil kullanımından daha iyi
  - 400 orta-ağır hasta (Tariot ve ark. 2004)
- Asetilkolinesterazlara yeterli yanıt vermeyen hastalarda Rivastigmin+Memantin kombinasyonu kognitif ve davranışsal semptomlara etkili
  - Donepezil veya galantamine cevap vermeyen 86 hastadan 67'si (%77,9) Rivastigmin-Memantin ile 12. haftada daha iyi (Dantoine ve ark. 2006)

## Memantin + Donepezil Kognisyon



## Memantin

- Davranışsal semptomlara (ajitasyon, agresyon), hastanın otonomisine, bakıcı yüküne ve maliyete olumlu etkileri var
  - Gauthier 2005, Cummings 2006, Wimo 2003, Rive 2004

## Memantin Cochrane Metaanalizi Nisan 2006

- Orta-ağır evre AH'li hastalarda 2/3 çalışmada 6. ayda kognitif, davranışsal ve fonksiyonel olarak k fakat anlamlı iyileşmeler sağladı
- Memantin kullanan hastalar daha az ajitasyon sergileme eđiliminde
- Erken-orta evre AH'de 3 yayınlanmamış çalışmanın toplu verileri kognisyon, davranış ve klinik bulgulara çok k fakat anlamlı fayda
  - Ancak günlük yaşam aktivitelerine etkisi yok (iki yayınlanmış çalışmada benzer sonuçlar)
- Tolerabilitesi iyi
- Erken evrede kullanımı ile ilgili destekleyici veri henüz yok

[McShane ve ark.](#)

## ASETİLKOLİNESTERAZ İNİBİTÖRLERİ ve MEMANTİN İLE İLGİLİ GÜNCEL TARTIşMALAR

## Alzheimer Hastalığı'nda Maliyet

- Tıbbi kontroller, ilaçlar, bakım evine yatırılma, bakıcılarının - aile üyelerinin zaman kaybı ve sağlık sorunları
- Maliyet fonksiyonel ve davranışsal bozulma ile yakından ilişkili, kognitif bozukluğun derecesi ile artıyor
- Bakımevine yatırılmayı geciktirecek bir tedavi hayat kalitesini düzelmesinin yanında bakım masraflarını ve bakıcı sıkıntısını azaltabilir
- Markov modeli, risk modelleri, malüiyet modelleri
- İlaçlar tam zamanlı bakım süresini ortalama 1-4 ay arasında azaltıyor (maliyet için ne kadar yararlı?)
- Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin'in maliyet ile ilgili sonuçlar değişken (Jönsson 1999, Neumann 1999, Stewart 1998, Haubert 2000, Loveman 2006, Wimo&Winblad 2006, Feldan 2007, Weycker 2007)

## NICE

(İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü)

### Alzheimer Hastalığı Tedavi Kılavuzları

- NICE 2005: Alzheimer Hastalığı'nda farmakolojik tedavinin maliyet-etkinlik oranı olumsuz olarak kabul edildi ve halk sağlığı sisteminin (NHS) ilaç masraflarını üstlenmesinin uygun olmadığını belirtti
  - Bu değerlendirme, ilaç tedavisiyle elde edilen kognitif kazanımların yaşam kalitesine göre düzeltilmiş yaşam yılı hesaplarına dayanıyor (Quality adjusted life year)
  - İngiliz Sağlık Sistemi QALY'a göre maliyeti 20.000£ altındaki tedavileri uygun buluyor, eğer 30.000£ üstünde ise önerilmiyor (Alzheimer ilaçlarının maliyeti 40.000£ - 80.000£ arasında)

## NICE

### (İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü) Alzheimer Hastalığı Tedavi Kılavuzları

- **NICE-2006:** Bütün hastaların bu tedaviden yarar göreceğine dair kanıt yok ancak bir kısmı fayda sağlayabilir
  - Memantin daha kapsamlı çalışmalar yapılana kadar önerilmiyor
  - Yeni kılavuzda MMSE 10-20 arası olan hastalara ilaç tedavisi öneriliyor ve 2-4 ay içinde hastalık da iyileşme varsa veya gerileme yoksa kullanılmalı
- Hekimler, hasta-doktor dernekleri, 100'den fazla milletvekili Ulusal Sağlık Sistemi'ne bu ilaçların ödenmesi için baskı yaptı ve NICE kararı tekrar değerlendirmeye aldı ancak karar değişmedi (şimdiye kadar bir ilaç için yapılan en fazla protesto - 10000'in üzerinde)
- Karar bu yıl yüksek mahkemeye götürüldü ancak başvuru NICE lehine sonuçlandı (Ağustos 2007)

## NICE Tedavi Kılavuzları Hakkındaki Eleştiriler

- Alzheimer hastalarında kognitif işlevler bozuldukça yaşam kalitesi için değerlendirme yapmak zorlaşır
  - Hasta kendi yaşam kalitesini değerlendiremez, bakıcı objektif davranmayabilir
  - Fonksiyonel bozukluk ve hayat kalitesi arasındaki bağlantı zayıf (Włodarczyk ve ark. 2004)
  - Yaşam kalitesi ölçeklerinin puan açısından çok az değişkenlik göstermesi demanslı hastalarda değişikliklerin saptanmasını güçleştiriyor (Selwood ve ark. 2005, Lyketsos ve ark. 2003)
  - Yaşam kalitesi ölçekleri davranışsal semptomlardan etkilenir
- Modelleme gerçekten uygun mu? (yaşlı bireylerin kullanılmadığı eski veriler göz önüne alınıyor)
- NICE-2005 kılavuzunda ilaç cevabı vermeyenlerin ilaçlarını kesmeleri sonrası olan maliyet hesabı yapılmamış



## **NICE Tedavi Kılavuzları Hakkındaki Eleştiriler**

- NICE önerisi: İlaçlar için harcanan para demanslı hastaların bakımı daha iyileştirilmek ve temel toplum bakım servislerini düzeltmek için kullanılmalı
- Ancak hafif ve ağır hastalar için bu tedavilerin yerine koyulabilecek bir alternatif yok
  - Non-farmakolojik ve psikososyal yaklaşımların ne kadar yararlı olabileceğine dair yeterli bilgi yok
- Çaresizlik nedeniyle hasta yakınları alternatif tedavilerden medet umabilirler

## **Neden asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin ile yeterli etki görmüyoruz?**

- Fizyolojik nedenler: Örn. asetilkolin'in fazik salınımı?
- Alzheimer Hastalığı'ndaki diğer nörotransmitter eksiklikleri
- Hücre ve sinaptik kaybın belirgin olması
- Asetilkolin sentezlenme yeteneğinin (kolin asetiltransferaz aktivitesi) giderek azalması
- Hastaya ait farmokogenetik özellikler

## Alzheimer Hastalığı'nda Davranışsal Belirtilerin Tedavisi

- **Depresyon**
  - Serotonin geri alım inhibitörleri (Fluoksetin, Sertralin, Sitalopram, Essitalopram), Venlafaksin, Mirtazapin
- **Uykusuzluk**
  - Trazadon, Mirtazapin, Diphenhydramin
- **Hezeyan ve halüsinasyonlar**
  - Nöroleptikler (Ketiapin, Klozapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Aripiprazol)
- **Mani, iritabilite, ajitasyon ve saldırganlık**
  - Nöroleptikler, trazadon, anti-epileptikler (Karbamazepin, Valproat), Lityum, benzodiazepinler (Lorazepam, Alprozalam)
- **Anksiyete**
  - Alprozalam, Buspiron
- **Hiperseksüalite**
  - Anti-androjenler (Leuprolid, Medroksiprogesteron)
- **Apati**
  - Dopamin agonistleri, Kolinesteraz inhibitörleri, antidepresanlar (Fluoksetin, Desipramin), Modafinil

## B- Alzheimer Hastalığı'nın Seyrini Yavaşlatıcı Tedaviler

- Anti-oksidanlar
  - E vitamini
  - Selejilin
  - Gingko Biloba
- Anti-inflamatuarlar
  - Prednizolon
  - Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
  - COX2 inhibitörleri
- Östrojen
- Statinler
- Yüksek doz vit. B6, vit. B12, Folat

## Alzheimer Hastalığı ve Anti-oksidanlar Vitamin E

- E vit (2000 IU/gün), Selegilin (10mg/gün) ve E vit+Selegilin ile çift kör, plasebo kontrollü (Sano 1997)
  - 341 hasta ile 2 yıl
  - Vitamin E ve Selegilin fonksiyonel kötüleşmeyi, bakımevine gidişi ve/veya ölümü plaseboya göre % 25 azaltıyor
- Cochrane derlemesine göre E vit. önermek için bulgular yeterli değil (Tabet ve ark. 2000)
- Donepezil ile yapılan Hafif Kognitif Bozukluk çalışmasında E vitamini Alzheimer Hastalığı'nı önlemede yararsız (Petersen 2005)

## Alzheimer Hastalığı ve Gingko Biloba Ekstresi (GbE)

- North American GbE Study Group (Le Bars 1997 – JAMA)
  - 202 erken-orta evre AH'lide 120mg/gün GbE761 ile çift kör, plasebo kontrollü 1 yıllık çalışma
  - Kognitif ve günlük yaşam aktiviteleri açısından üstün, klinik açıdan farklılık yok
- Schneider, DeKosky, Farlow et al. (Curr Alzheimer Res 2005)
  - 513 erken-orta evre hasta 120-240mg/gün dozlar ile, 26 hafta
  - Plasebo ile GbE arasında fark yok, ancak plaseboda beklenenden az kognitif ve fonksiyonel bozulma
- Hafif-orta Alzheimer Hastalığı'nda donepezil ile karşılaştırılabilir etki (Mazza 2006)
- Bir metaanalizde kognisyona küçük ama istatistiksel olarak pozitif etkisi var (Kurz 2004)
- **Cochrane derlemesi:** Gingko biloba kullanımı güvenli ancak modern metodolojik çalışmalara ihtiyaç var
  - Birks ve ark. 2002

## **Alzheimer Hastalığı ve Antiinflamatuvar İlaçlar**

- Epidemiyolojik çalışmalarda NSAİ ilaçların Alzheimer Hastalığı'nda koruyucu etkisi gösterilmiş (McGeer 1996, Stewart 1997, In t'Veld BA 2001)
- NSAİ, prednizolon, hidroklorokin ve COX inhibitörleri gibi ilaçlarla yapılan çalışmalar negatif (tedavi ve profilaksiste önerilmiyor)
- Bu ilaçlar erken yaşlarda (örn. 30'lu 40'lı yaşlar) hastalıktan korunmada etkin olabilir ancak dejenerasyon süreci başladıktan sonra etkisiz?

## **Alzheimer Hastalığı ve Statinler**

- Etkili olabilirler ancak şu anda yeterli kanıt yok
  - Masse et al. JNNP 2005; Green et al. Alzheimer's & Dementia 2006

## **Alzheimer Hastalığı ve Östrojen**

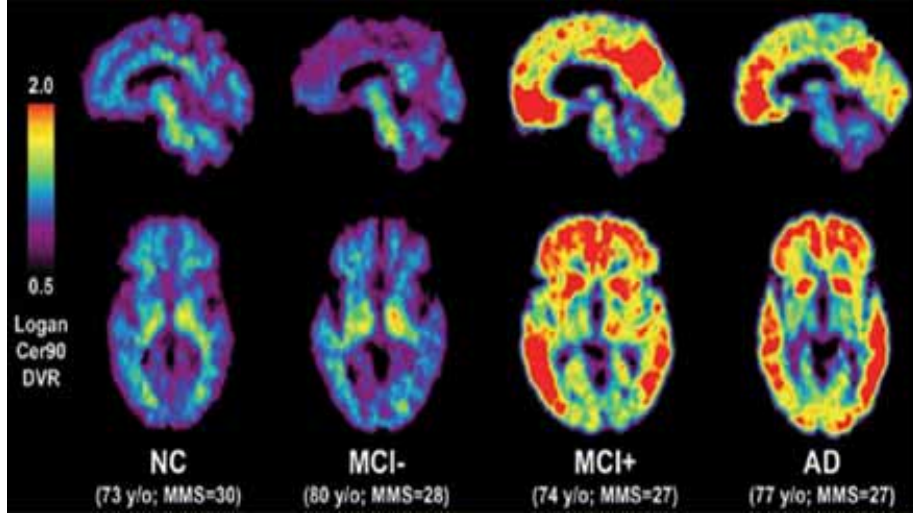
- Koruyucu olduğuna dair sonuçlar negatif (hatta Alzheimer Hastalığı gelişmesinde risk faktörü olabilir!!!)
  - Mulnard JAMA 2000, Shumaker JAMA 2004



## Alzheimer Hastalığı'ndan Korunma

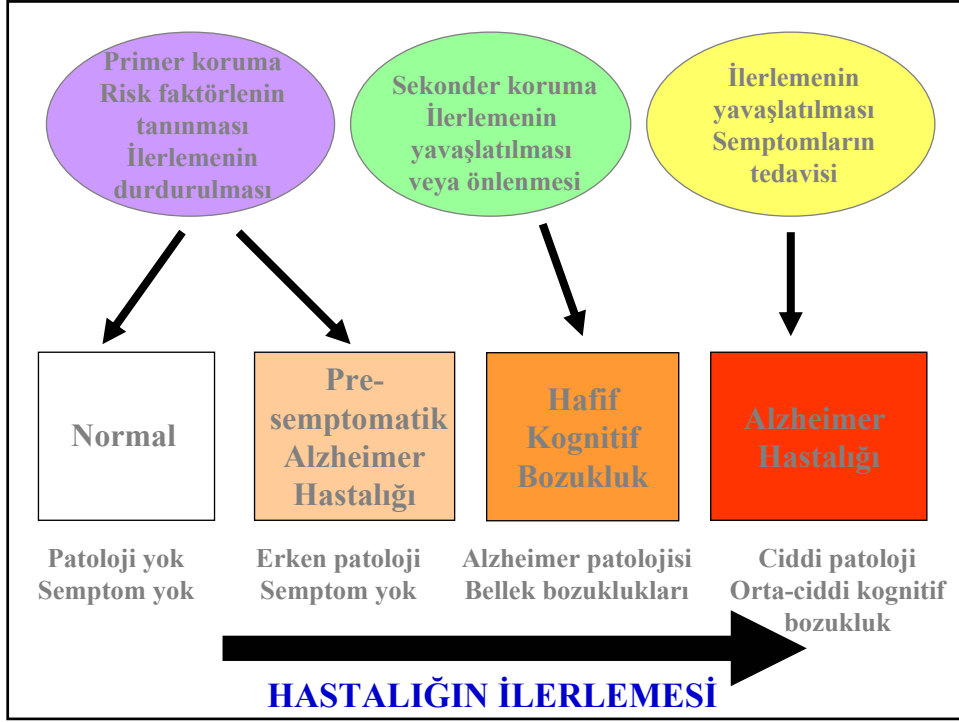
- Kan basıncı kontrolü ve diğer vasküler hastalık risk faktörlerinin azaltılması (obesite, sigara, yüksek kolesterol, vb.)
- Devamlı mental ve fiziksel aktivitenin sağlanması
- Sağlıklı diyet

## ALZHEIMER HASTALIĞI VE AMİLOİD YÜKÜ



## Alzheimer Patolojisi ve Hedef Tedaviler

Patoloji	Tedavi
Amiloid Plak	Anti-amiloid stratejiler ( $\beta$ ve $\gamma$ sekretaz inhibitörleri, $\alpha$ -sekretaz agonistleri, immünizasyon, A $\beta$ anti-polimerizatörleri ve metal şelatörleri/zayıflatıcılar)
Nörofibriler Yumak	Kinaz inhibitörleri, fosfataz arttırıcılar (PP agonizması, GSK-3 antagonizması)
Nöronal Ölüm	Nörotrofik faktörler, kaspaz inhibitörleri
Nörotransmitter kaybı	Transmitter arttırıcılar (AChE inh.)
Sinaps kaybı	Membran güçlendiriciler
İnflamasyon	Antiinflamatuvar ilaçlar
Oksidatif hasar	Vitamin E, Selejilin, Gingko Biloba
Diğer risk faktörlerinin tedavisi	Statinler, Vit. B6, Vit. B12, Folat
Hormonal	Sinir büyüme faktörü, östrojen
Glutamaterjik toksisite	NMDA reseptör ant. (Memantin), AMPA reseptör modülatörleri



## SONUÇ

- Alzheimer Hastalığı'nın etyopatogenezi ve tedavisi tek başına kolinerjik eksiklikle ve/veya glutamat toksisitesi ile sınırlı değildir
- Şu anda elimizdeki ilaçlarla maliyet değerlendirmesi yapmak doğru ancak yararlarını göz önüne almak gerekiyor
- Gelecekte Alzheimer Hastalığı'nın nedenine yönelik tedavisi anormal protein katlanmalarını engellemek ve birikintileri temizlemek yoluyla olacaktır
  - Risk faktörleri belirlenerek kişiye özgü koruyucu tedaviler geliştirilebilir