

DEMENTIA- JA PSYYKENLÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ DEMENTIAN KÄYTTÖSOIREIDEN HOIDOSSA

LAURA BESHAR

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
yl Hanna-Mari Alanen, prof. Esa Leinonen
Huhtikuu 2010

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos

LAURA BESHAR: DEMENTIA- JA PSYYKENLÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ
DEMENTIAN KÄYTÖSOIREIDEN HOIDOSSA

Kirjallinen työ, 31 s.

Ohjaajat: ylilääkäri Hanna-Mari Alanen, professori Esa Leinonen

Huhtikuu 2010

Avainsanat:

donepetsiili, rivastigmiini, galantamiini, memantiini, psykoosilääkkeet, NPI

Tiivistelmä:

Dementia- ja psyykenlääkkeiden käyttö demensian käytösoireiden hoidossa

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää dementia- ja psyykenlääkkeiden tehokkuutta käytösoireiden hoidossa. Tarkoituksena oli myös tutkia, kuinka yleistä on dementia- ja psyykenlääkkeiden samanaikainen käyttö tutkimuksissa ja vaikuttaako se mahdollisesti psyykenlääkkeiden käyttöön sekä annoksiin. Tutkimus suoritettiin etsimällä manuaalisesti artikkeleita MEDLINE:sta käyttäen hakusanoja ”rivastigimine”, ”galantamine”, ”donepezil”, ”memantine”, ”cholinest erase inhibitors” yhdessä seuraavien termien kanssa: ”antipsychotic agents”, ”psychotropic drugs”, ”antidepressive agents” sekä ”antianxiety agents”.

Demensian psykiatristen käytösoireiden hoidossa on käytetty aiemmin paljon psyykenlääkkeitä. Tällä hetkellä Käypä hoito -suosituksessa ensisijaiseksi käytösoireiden lääkehoidoksi suositellaan demensialääkkeitä. Artikkeleita, joissa olisi tutkittu puhtaasti demensialääkkeiden vaikutusta käytösoireiden hoidossa, löytyi yllättävän vähän ottaen huomioon sen, kuinka laajalti niitä suositellaan käytösoireiden ensisijaiseksi lääkkeelliseksi hoitomuodoksi. Näyttöä siitä, että demensialääkkeet vaikuttaisivat positiivisesti käytösoireisiin, löytyi vain muutamasta tutkimuksesta ja niistä saatu näyttö oli korkeintaan kohtalaista. Demensialääkkeiden vaikutuksia tutkivissa tutkimuksissa sallitaan samanaikainen psyykenlääkkeiden käyttö. Muutamassa tutkimuksessa saatiin viitteitä siitä, että demensialääkkeiden käyttö vähentäisi psyykenlääkkeiden käyttöä demensiapotilailla. Löydösten perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä, että demensialääkkeillä saataisiin merkittävää vastetta demensian käytösoireiden hoidossa.

SISÄLLYS

1 DEMENTIA	4
1.1 Dementian määritelmä.....	4
1.2 Dementian jako vaikeusasteen mukaan	4
1.3 Dementian epidemiologia.....	5
1.4 Dementian tyypit	5
1.4.1 Alzheimerin tauti	5
1.4.2 Vaskulaariset dementiat.....	6
1.4.3 Lewyn kappale-dementia.....	6
1.5 Dementian ennuste.....	7
2 DEMENTIAAN LIITTYVÄT PSYKIATRISET KÄYTÖSOIREET	8
2.1 Tavallisimmat käytösoireet.....	8
2.1.1 Masennus	8
2.1.2 Agitaatio ja aggressiivisuus	8
2.1.3 Psykoottiset oireet.....	9
2.2 Käytösoireiden esiintyvyys.....	9
2.3 Käytösoireiden merkitys	9
2.4 Käytösoireiden lääkkeetön hoito	10
2.5 Käytösoireiden lääkehoito	10
3 DEMENTIALÄÄKKEET	12
3.1 Asetyylikoliiniesteraasin estäjät ja käyttöindikaatiot	12
3.2 Memantiini.....	13
3.3 Dementialääkkeiden käytön yleisyys	13
4 PSYYKENLÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ DEMENTIAAN LIITTYVIEN KÄYTÖSOIREIDEN HOIDOSSA	15
4.1 Psykykenlääkkeiden käyttö dementiapotilailla.....	15
4.2 Masennuslääkkeet.....	15
4.3 Muut psykykenlääkkeet.....	16
4.4 Psykoosilääkkeet.....	16
4.5 Psykoosilääkkeiden haittavaikutukset	17
5 DEMENTIA- JA PSYYKENLÄÄKKEIDEN YHTEISKÄYTTÖ	19
6 JOHTOPÄÄTÖKSET	23
Lähteet	26

1 DEMENTIA

1.1 Dementian määritelmä

Dementialla tarkoitetaan kognitiivisten toimintojen heikentymistä aiempaan verrattuna niin, että se heikentää potilaan jokapäiväisistä toimista, työstä tai sosiaalisista suhteista selviytymistä itsenäisesti. Dementiaan liittyy uuden oppimisen vaikeutta sekä vaikeus palauttaa mieleen aiemmin opittua. Määritelmän mukaan dementiaan kuuluu muistihäiriön lisäksi ainakin yksi seuraavista: afasia, agnosia, apraksia tai toiminnanohjauksen häiriö. Toiminnanohjauksen häiriöitä ovat vaikeudet suunnitelmallisuudessa, kokonaisuuden jäsentämisessä, järjestelmällisyydessä sekä abstraktissa ajattelussa. Afasiolla tarkoitetaan potilaan kielellistä häiriötä. Apraksia on liikesarjojen suorittamisen vaikeutta, vaikka motoriikka olisikin kunnossa. Agnosialla tarkoitetaan nähdyn esineen tunnistamisen tai nähdyn merkityksen käsittämisen vaikeutta, vaikka näköhavainnon jäsentäminen on normaalia. Dementia on kliininen diagnoosi, jonka lääkäri tekee riittävien tutkimusten perusteella. Dementia voi olla etenevä, kuten Alzheimerin taudissa (AT) tai pysyvä jälkitila, kuten aivovammassa. Dementia voi myös olla ohimenevä ja hoidettava tila. Hoidettavat dementian syyt ovat yleisempiä nuoremmassa ikäryhmässä.

1.2 Dementian jako vaikeusasteen mukaan

Dementia luokitellaan vaikeusasteen mukaan lieväksi, keskivaikeaksi tai vaikeaksi. Lievässä dementiassa potilas yleensä kykenee itsenäiseen elämään, vaikka työ- tai sosiaalinen toimintakyky ovatkin alentuneet. Keskivaikeassa dementiassa useiden päättelyä sekä muistamista vaativien tehtävien suorittaminen on hankalaa. Potilaat tarvitsevat usein tukea kotona asumiseen. Vaikeaa dementiaa sairastavilta yksinkertaiset päättely- ja muistitoiminnot eivät enää onnistu. Potilaat tarvitsevat jatkuvaa apua päivittäisissä toimissa ja ovat tästä syystä usein laitoshoidossa

1.3 Dementian epidemiologia

Väestön ikääntyessä kasvaa dementiaa sairastavien määrä. Ikä on tärkein dementian riskitekijä (1). Väestötutkimusten mukaan Suomessa keskivaikeasta tai vaikeasta dementiasta kärsii 65–74-vuotiaista henkilöistä 4 %, 75–84-vuotiaista 11 % ja yli 85-vuotiaista 35 % (2). Keskivaikeaa tai vaikeaa dementiaa sairastavien lukumäärä Suomessa nousee vuoteen 2030 mennessä väestötutkimusten ja väestöennusteen mukaan tähänhetkisestä 85 000 henkilöstä 128 000:een (2). Dementian vallitsevuus on tutkimusten mukaan Euroopassa 5–9 prosenttia yli 65-vuotiaista (1). Luku vaihtelee tutkimusmenetelmien, väestön ikärakenteen ja vaikeusasteen mukaan. AT on yleisin dementiaa aiheuttava sairaus. Sen osuus kaikista dementoivista sairauksista on n. 70 %. Seuraavaksi yleisimpiä ovat vaskulaariset dementiat (VD) sekä Lewyn kappale -dementia (LD), joita sairastaa 10–15 % dementiapotilaista. Varsinkin vanhemmissa ikäryhmissä dementiat ovat usein sekamuotoisia, eli taudinkuvassa on sekä AT:n että VD:n piirteitä. AT:a sairastavilla potilailla voi olla myös samanaikaisesti Lewyn kappale taudin piirteitä ja yli puolella LD-diagnoosin saaneista potilaista todetaan samanaikainen AT.

1.4 Dementian tyypit

1.4.1 Alzheimerin tauti

AT:iin liittyvä varhain alkava dementia voi alkaa jo keski-iässä, mutta tyypillisimmin sairaus ilmaantuu myöhäisemmässä iässä. AT on yleensä hitaasti ja tasaisesti etenevä aivosairaus. Tauti voi edetä myös nopeasti, jolloin se voi johtaa muutamassa vuodessa potilaan menehtymiseen. Makroskooppisina muutoksina aivoissa todetaan hippokampusatrofia sekä kortikaalinen atrofia frontaali- ja temporaalilohkoissa. Mikroskooppisina muutoksina havaitaan neuriittisia plakkeja, neurofibrillivyhteitä sekä amyloidiangiopatiaa. Tautiin liittyy kolinergisen välittäjäainejärjestelmän vaje. AT:n kliiniset oireet korreloivat neurofibrillimuutosten ja synapsien määrään sekä kolinergiseen vaurioon.

Oppimis- ja muistivaikeudet ovat AT:n varhaisimpia oireita. Erityisesti lähi- ja episodinen muisti heikentyvät taudin alkuvaiheessa. Ensimmäiset muutokset aivoissa paikantuvatkin muistitoimintojen kannalta tärkeille alueille, kuten hippokampukseen. Kognitiivinen toiminta sekä yleinen toimintakyky heikentyy taudin edetessä. Kognitiivisissa toiminnoissa esiintyy muutoksia kielellisissä toiminnoissa, toiminnan ohjauksessa, hahmottamisessa sekä orientaatioissa. AT:ssa esiintyy psykiatrisina käytösoireina esimerkiksi masennusta, aistiharhoja, harhakuvitelmia tai kiihtyneisyyttä (3).

1.4.2 Vaskulaariset dementiat

Aivoinfarktit, valkean aineen muutokset sekä aivoatrofia ovat VD:ssä tyypillisiä. Aivohalvaus on suurin yksittäinen VD:n riskitekijä. VD:n taustalla ovat erityyppiset verenkierron häiriöt, joista tärkeimpiä ovat suurten kaula- ja aivoverisuonten taudit, sydänperäinen embolinen aivoinfarkti ja pienten aivoverisuonten taudit.

VD:t jaetaan kortikaaliseen sekä subkortikaaliseen muotoon. Kortikaalisessa dementiassa sairauden alku kehittyy usein nopeasti. Tyypillisinä oireina esiintyy lieviä muistihäiriöitä, toiminnanohjauksen häiriöitä sekä infarktin sijainnista riippuvia motorisia paikallisoireita. Subkortikaalisessa dementiassa muistihäiriö on usein lievempi kuin AT:ssa. Subkortikaalinen dementia on yleisin VD:n tyyppi. Varhaisia kliinisiä oireita ovat mm. lievät ylemmän motoneuronin vaurion merkit, kävely- tai virtsaamishäiriöt sekä dysartria. Käytösoireina ilmenee usein masennusta, persoonallisuuden muutoksia sekä psykomotorista hidastumista.

1.4.3 Lewyn kappale -dementia

Lewyn kappale -dementiassa havaitaan aivoissa runsaasti Lewyn kappaleita aivojen kuorikerroksen alueella. Lewyn kappaleet ovat hermosolujen sisällä olevia jyväisiä joita esiintyy sekä kuorikerroksella että aivorungossa. LD:n oireisiin kuuluvat parkinsonismi sekä kognitiiviset ja psykoottiset oireet. Oireina esiintyy sekä tarkkaavaisuuden että vireyden säätelyn häiriöitä ja toiminnanohjauksen ongelmia. Parkinson-tyyppiset oireet kuten jäähmeys, hitaus sekä kävelyn muutokset ilmaantuvat varhain. Visuaaliset hallusinaatiot ovat yleisiä. Näköharhat

voivat olla taudin ensioire (4), ja niitä esiintyy huomattavasti useammin LD-potilailla kuin AT-potilailla. Muita LD:lle tyypillisiä piirteitä ovat toistuvat kaatumiset ja pyörtyily sekä tajunnanhäiriökohtaukset, joille ei löydetä muuta syytä. Alkuvaiheessa muistihäiriöitä ei välttämättä ole tai ne saattavat ovat lieviä. Sairauden edetessä muisti kuitenkin heikkenee. LD:lle on ominaista oireiden huomattava vaihtelu. Tyypillisiä käytösoireita Lewyn kappale -taudissa ovat mm. psykoottiset oireet, sekavuustilat sekä ajoittainen aggressiivisuus.

1.5 Dementian ennuste

Tavallisimmat dementiat ovat eteneviä, kuolemaan johtavia sairauksia. Dementiaa sairastavien potilaiden kuolleisuus on noin 2,4-kertainen samanikäisiin ei-sairastaviin verrattuna (5). VD:n ennuste on huonompi kuin Alzheimerin taudissa. Keskimääräinen elinaika diagnoosin jälkeen on AT:ssa 10–12 vuotta, kun VD:ssa se on 5–8 vuotta. Dementian ennusteeseen vaikuttavat dementian etiologian lisäksi potilaan ikä sairastumishetkellä, potilaan sukupuoli sekä muut vaaratekijät, kuten verenpaine tauti tai diabetes (2).

Kaikista dementiapotilaista jopa puolet hoidetaan laitoksissa (2). Dementian hoidon vuosittaisiksi kustannuksiksi, ilman epäsuoria kustannuksia, on arvioitu Suomessa kuluvan noin 24 000 € potilasta kohden (6). Dementian hoitoon liittyvistä kustannuksista laitoshoido on suurin suoria kustannuksia aiheuttava tekijä, sillä sen osuus niistä on 60–80 % (6). Epäsuoria kustannuksia aiheuttavat mm. omaisen omaishoidon ajalta menettämän työajan panos tai dementoituneen ennen aikaisen kuoleman aiheuttama tuottavuuden alenema.

2 DEMENTIAAN LIITTYVÄT PSYKIATRISET KÄYTÖSOIREET

Käyttösoireilla tarkoitetaan dementiaan liittyvien aivomuutosten aiheuttamia haitallisia muutoksia käyttäytymisessä tai tunne-elämässä. Psykiatrisia käyttösoireita ovat esim. masennus, agitaatio, aggressio, erilaiset aistiharhat ja harhaluulot, vaeltelu sekä uniongelmat.

2.1 Tavallisimmat käyttösoireet

2.1.1 Masennus

Masennusoireita esiintyy tavallisesti dementian alkuvaiheessa. Masennus voi olla myös dementian ensioire. Myöhemmissä taudin vaiheissa dementiaa sairastavien kyky ilmaista tunteitaan heikkenee ja masennus voi ilmetä myös levottomuutena, pelokkuutena tai passiivisuutena. (7) Masennuksen diagnosoiminen dementiapotilaalta voi olla kuitenkin vaikeaa. Eräät dementiaan liittyvät oireet ovat samankaltaisia masennuksen oireiden kanssa, jolloin dementian oireita hoidetaankin masennuksena. Joissain tapauksissa voi olla haasteellista erottaa masennusoireisto apatiasta. Apatialla tarkoitetaan tunne-elämän latistumista, välinpitämättömyyttä ja motivaation katoamista.

2.1.2 Agitaatio ja aggressiivisuus

Agitaatiolla tarkoitetaan epätarkoituksenmukaista verbaalista tai motorista aktiivisuutta tai aggressiivisuutta. Agitaation taustalla voi esiintyä kipua tai masennusta. Aggressiivisuus sekä agitaatio ovat hankalimpia dementian käyttösoireita niin potilaan, omaisten kuin hoitavan henkilön väsymisen kannalta. Psykoottisuus ja agitaatio liittyvät yleensä keskivaikeaan tai vaikeaan dementiaan sekä kognition nopeaan heikkenemiseen (7). Vaikeimpia ja pysyvimpiä käyttösoireita ovat tutkimusten mukaan juuri agitaatio, aggressiivisuus sekä apatia (8, 9).

2.1.3 Psykoottiset oireet

Psykoottisina oireina dementiapotilailla esiintyy näkö- ja kuuloharhoja sekä harhaluuloja. Tyypilliset harhaluulot liittyvät usein tavaroiden katoamiseen ja varasteluun tai puolison uskottomuuteen. Näkö- ja kuuloharjojen ilmaantumista edistää potilaan aistien heikentyminen. Psykoottinen potilas voi aiheuttaa vaaratilanteita itselleen tai muille toimimalla psykoottisten oireidensa mukaan. Psykoottiset oireet ovat usein kestoaltaan vaihtelevia ja harhaluulot näyttäisivät olevan aistiharhoja pysyvämpiä (8, 9). Puolella psykoottisista oireista kärsivistä dementiapotilaista oireet voivat kestää jopa vuoden (10).

2.2 Käyttöoireiden esiintyvyys

Dementiaan liittyviä käyttöoireita on jossain taudin vaiheessa jopa 90 prosentilla dementiapotilaista (8, 11). Kotona asuvien dementiapotilaiden yleisimmät käyttöoireet ovat masennus (24–52 %), ahdistuneisuus (17–49 %) sekä agitaatio/aggressio (24–46 %) (9, 12, 13). Laitoshoitopotilailla käyttöoireita esiintyy huomattavasti enemmän. Suomessa pitkäaikaisessa laitoshoidossa (vanhainkodeissa ja terveyskeskusten vuodeosastoilla) olevilla dementiapotilailla noin puolella esiintyy psykoosioireita, masennusta sekä levottomuutta ja agitaatiota on noin joka neljännellä (11). Akuuttivuodeosastoilla 40 prosentilla dementiapotilaista esiintyy apatiaa sekä univaikeuksia (11). Psykoottisten oireiden kumulatiivinen esiintyvyys on jopa 80 prosenttia (14).

2.3 Käyttöoireiden merkitys

Käyttöoireet heikentävät potilaan toimintakykyä, nopeuttavat kognitiivista heikentymistä ja huonontavat sekä potilaan että omaisten elämänlaatua. Käyttöoireisen dementiapotilaan hoidossa hoitavan henkilön oma uupumus ja masennus ovat merkittäviä laitoshoitoon siirtymisen riskitekijöitä. Verbaalisista tai motorisista käyttöoireista, kuten vaeltelusta, kärsivät dementiapotilaat siirtyvät laitoshoitoon jopa kaksi vuotta aikaisemmin kuin ne, joilla ko. käyttöoireita ei esiinny (15). Käyttöoireisen dementiapotilaan hoito tulee sekä varhaisen laitostumisen että kotona tarvittavan lisäavun vuoksi kustannuksiltaan

kalliimmaksi (9). Käyttöoireista apatia ja hallusinaatiot sekä dementian vaikea muoto nostavat hoidon kustannuksia kotona asuvilla dementiapotilailla (16). Käyttöoireet saattavat olla niin hankalia, että laitoshoidossa joudutaan käyttämään rajoitteita, esimerkiksi sitomista sänkyyn tai geriatriseen tuoliin. Rajoitteiden käyttö osaltaan myös lisää kuolleisuutta (17).

NPI (neuropsychiatric inventory) on standardoitu mittari, jonka avulla voidaan määrittää dementiaan liittyvien käyttöoireiden esiintyvyyttä. NPI perustuu standardoituun haastatteluun, jossa haastateltavana toimii dementiaa sairastavan potilaan omainen tai lähin hoitaja. NPI:ssä arvioidaan kymmentä eri käyttöoirekuvaa, joita ovat harhaluulot ja aistiharhat, levottomuus ja aggressiivisuus, masentuneisuus ja alakuloisuus, ahdistuneisuus, kohonnut mieliala ja epäasianmukainen iloisuus, apatia ja välinpitämättömyys, estottomuus, ärtyisyys ja mielialan vaihtelu sekä poikkeava motorinen käyttäytyminen. Lisäksi arvioidaan uneen sekä ruokahaluun ja syömiseen liittyviä ongelmia. Jokaisesta käyttöoireesta arvioidaan niiden esiintyvyys erillisten kysymyssarjojen avulla. Näin voidaan määrittää myös käyttöoireiden vakavuusaste. Mitä korkeammat pisteet potilas saa, sitä hankalampia käyttöoireet ovat. (18)

2.4 Käyttöoireiden lääkkeetön hoito

Lääkkeetön hoito sisältää mm. erilaisia psykososiaalisia hoidollisia lähestymistapoja sekä vuorovaikutukseen ja potilaan ympäristöön vaikuttamista. Käyttöoireiden lääkkeettömässä hoidossa potilaan rajoittamista ja avuttomuuden korostamista vältetään. Lääkkeettömään hoitoon sisältyy potilaan ja hoitavan henkilön opastus sekä tiedonantoa käyttöoireista. Lisäksi voidaan käyttää erilaisia terapiamuotoja. Usein tarvitaan kuitenkin sekä psykososiaalisia hoitomuotoja että lääkkeellistä hoitoa. (19)

2.5 Käyttöoireiden lääkehoito

Käyttöoireiden lääkehoito on aiheellista silloin, kun ne häiritsevät potilaan toimintakykyä, vuorovaikutusta tai aiheuttavat vaaratilanteita potilaalle itselleen tai muille henkilöille (3, 20). Psykykenlääkityksen on osoitettu tehoavan vaikeisiin

masennus- (21), levottomuus-, ja psykoosioireisiin (22, 22, 23). Suomessa on käytetty käytösoireiden hoidossa paljon psyykenlääkkeitä (11, 24–26). Osa käytösoireista häviää kuitenkin itsestään, joten niihin käytettävä lääkehoito on yleensä tilapäistä (3, 9). Lääkehoidon tarkistaminen on aiheellista 3–6 kuukauden välein (3, 27). Etenkin taudin keskivaikeassa tai vaikeassa vaiheessa käytösoireet saattavat sammua (7). Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla 80 %:lla on kuitenkin vielä puolen vuoden seurannan jälkeen käytösoireita jäljellä (9).

3 DEMENTIALÄÄKKEET

3.1 Asetylikoliiniesteraasin estäjät ja käyttöindikaatiot

Asetylikoliiniesteraasineestäjät (AKE-estäjät) estävät asetyylikoliinin hajoamista synapsiraossa, jolloin asetyylikoliinin määrä synapsiraossa kasvaa. AKE-estäjiä ovat rivastigmiini, galantamiini sekä donepetsiili.

Asetylikoliiniesteraasin estäjät kohentavat älyllistä suorituskkyä ja päivittäistä toimintakykyä sekä voivat vähentää tiettyjä käytösoireita. Niillä on todettu olevan suotuisa vaikutus myös Parkinsonin tautiin liittyvän demencian oireenmukaiseen hoitoon. AKE-estäjien indikaationa on lievän ja keskivaikean demencian oireenmukainen hoito. Lääkkeet ovat yleensä hyvin siedettyjä, ja yleisimmät haittavaikutukset, kuten pahoinvointi ja oksentelu ovat yleensä ohimeneviä (28). AT:n lääkehoito voidaan aloittaa missä taudin vaiheessa tahansa, mutta suurimman hyödyn kognition paranemiseen lääkkeistä saa, kun lääkehoito aloitetaan taudin lievässä vaiheessa (29).

AKE-lääkkeiden välillä ei ole todettu tehokkuudessa eroja (28). Lievässä taudin muodossa tavallisin vaste hoidolle on demenciapotilaan tilan vakiintuminen. Keskivaikeassa vaiheessa AKE-estäjien hoitovasteena havaitaan yleensä omatoimisuuden paranemista. (3) AKE-lääkkeillä voidaan vähentää jonkin verran käytösoireita etenkin lievää tai keskivaikeaa demenciatia sairastavilla potilailla (30, 31). Asetylikoliiniesteraasin estäjillä on todettu olevan positiivinen vaikutus esim. ahdistuneisuuden, apatian ja hallusinaatioiden hoidossa (13, 32). Niitä suositellaan vähäisen haittavaikutusprofiilin vuoksi käytösoireiden ensisijaiseksi lääkitykseksi (22).

Riittävän varhain aloitettu AKE-estäjä siirtää tutkimusten mukaan laitostumista noin puolella vuodella (33, 34). Demencialääkkeet eivät kuitenkaan vaikuta demenciapotilaan odotettavissa olevaan elinikään verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät käytä demencialääkettä (35). AKE-estäjiä käsittelevät tutkimukset ovat usein lyhyitä, alle vuoden kestäneitä tutkimuksia, joten johtopäätöksiä AKE-

estäjien vaikutuksista dementian etenemiseen ei juuri voida tehdä (28). Vuonna 2003 tehdyn meta-analyysin mukaan joka seitsemännen dementiapotilaan kognitio stabiloitui tai tuli paremmaksi AKE-lääkkeiden avulla (36).

3.2 Memantiini

Alzheimerin taudissa häiriintyy myös glutamaattivälitteinen hermovälitys. Tätä voidaan vähentää glutamaatin N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) reseptoreita estämällä. Memantiini on glutamaatin NMDA-reseptorin antagonisti. Memantiinin käyttöindikaationa on tällä hetkellä keskivaikea tai vaikea dementia. Memantiinin on todettu kohentavan kognitiota ja omatoimisuutta, etenkin keskivaikeaa tai vaikeaa dementiaa sairastavilla. Lievässä dementiassa kognitio parani hieman AT:a sairastavilla, mutta samaa vastetta ei havaittu VD:aa sairastavilla. Memantiini on yleensä hyvin siedetty lääke. (37)

Systemaattisten katsausten perustella memantiinin on todettu vaikuttavan myös joihinkin käytösoireisiin, kuten agitaatioon (37, 38). Memantiinin vaikutus käytösoireiden hoidossa on kuitenkin vain lievää (38). Memantiinia käyttävillä potilailla näyttäisi olevan pienempi riski agitaatioon (37). Agitaatio ja aggressiivinen käytös näyttävät vähenevän memantiinin avulla keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavilla (39). Memantiinia voidaan käyttää turvallisesti myös yhdessä AKE-estäjien kanssa.

3.3 Dementialääkkeiden käytön yleisyys

Dementialääkkeiden käytön yleisyydestä on vähän tietoa. Arviot AKE-estäjien käytön määrästä Euroopassa vaihtelevat Hollannin 3 prosentista Ranskan 20 prosenttiin. Tutkimus tehtiin v. 2004 potilaiden lääkkeiden käytön rekisteritietojen perusteella (40). Suomessa noin 10 prosentilla dementiaa sairastavista laitoshoitopotilaista oli vuonna 2003 käytössä AKE-lääkkeitä (25). Norjassa samassa potilasryhmässä dementialääkkeitä käytettiin 13 prosentilla (8). Yhdysvalloissa tehdystä tutkimuksesta AKE-estäjiä oli vuonna 2002 käytössä kotona asuvilla dementiapotilailla 25 prosentilla sekä laitoshoitopotilailla 26

prosentilla (41). Ruotsissa asuvista 75–89-vuotiaista henkilöistä AKE-estäjiä käytti vuonna 2005 lääkerekisterien mukaan 3 % (42).

Vuonna 2003 Helsingin vanhainkodeissa memantiinia käytettiin vain 0,3 %:lla dementiapotilaista (25). Ruotsissa vuonna 2005 vastaava prosentti 75–89-vuotiaiden keskuudessa oli 0,4 % (42). Suomessa Kelan tilastojen mukaan vuoden 2008 lopussa rajoitettu peruskorvattavuus dementialääkkeisiin oli 46 781 henkilöllä (43). Koska Suomessa dementiapotilaita oli samoihin aikoihin hieman alle 90 000 (2), dementialääkkeiden prosentuaalinen osuus näyttää lisääntyneen reilusti verrattuna edellä mainittuihin tutkimuksiin.

4 PSYYKENLÄÄKKEIDEN KÄYTTÖ DEMENTIAAN LIITTYVIEN KÄYTÖSOIREIDEN HOIDOSSA

4.1 Psykykenlääkkeiden käyttö dementiapotilailla

Psykykenlääkkeitä (psykoosi-, masennus- ja unilääkkeet sekä rauhoittavat lääkkeet) käytetään dementiapotilailla Suomessa runsaasti. Jopa 80 prosentilla dementoituneista laitoshoitopotilaista on käytössä yksi tai useampia psykykenlääkkeitä (11, 25, 26). Suomessa ja Norjassa oli vuosina 2003–2006 laitoshoidossa masennuslääkkeitä käytössä 27–41 %:lla, rauhoittavia lääkkeitä 16–25 prosentilla ja psykoosilääkkeitä 25–43 prosentilla (8, 25, 44). Tutkimusten perusteella psykykenlääkkeiden tehosta käytösoireiden hoidossa on vain rajallisesti näyttöä (22).

4.2 Masennuslääkkeet

Masennuksen hoidossa ensisijaiseksi lääkkeeksi suositellaan serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI), koska niillä on vähemmän sivuvaikutuksia verrattuna vanhoihin trisyklisiin masennuslääkkeisiin. Dementiaan liittyvän depression hoidossa voidaan käyttää myös ns. kaksivaiheisia masennuslääkkeitä kuten mirtatsapiinia ja venlafaksiinia. (45) Dementiapotilaan masennuksen hoidossa setraliini saattaa myös olla tehokas (46). Sen on todettu helpottavan dementiapotilaan masennusta ja parantavan päivittäistä toimintakykyä, mutta sillä ei ole vaikutusta potilaan kognitioon (46). Lievää tai keskivaikeaa dementiaa sairastavilla voi fluoksetiinin ja rivastigmiinin yhdistelmä olla hyödyllinen. Yhdistelmän todettiin parantavan päivittäistä toiminnoista suoriutumista sekä yleistä toimintakykyä (47). Masennuslääkkeiden ei ole todettu auttavan muiden käytösoireiden hoidossa (22). Vaikeassa dementian vaiheessa masennuslääkkeet voivat joskus aktivoida potilaita liikaa sekä aiheuttaa levottomuutta ja epätarkoituksenmukaista touhuilua (45).

4.3 Muut psykenlääkkeet

Bentsodiatsepiineja ei suositella käytettäväksi dementiaan liittyvien käytösoireiden pidempiaikaisessa hoidossa. Pieniä annoksia keskipitkävaikutteisia bentsodiatsepiineja voidaan käyttää ainoastaan ahdistuneisuuden lyhytaikaisessa hoidossa (3, 22).

Tutkimuksia muista psykenlääkkeistä on vain valproaatista sekä karbamatsepiinista. Valproaatin teho on huono aggressiivisuuden, agitaation sekä muiden käytösoireiden hoidossa. Valproaatti aiheuttaa enemmän sivuvaikutuksia lumeeseen verrattuna. Valproaatin haittavaikutuksia ovat sedaatio sekä trombosytopenia. (48) Myös karbamatsepiinin teho on huono, eikä sitä suositella dementiaan liittyvien käytösoireiden hoidossa (49).

4.4 Psykoosilääkkeet

Vuonna 2003 oli Suomessa psykoosilääkkeitä käytössä pitkäaikaisessa laitoshoidossa 39–42 prosentilla vanhuksista (24, 25). Toisen polven psykoosilääkkeistä risperidonilla sekä olantsapiinilla on kohtalaista näyttöä tiettyjen käytösoireiden hoidossa (22). Molempien on todettu vähentävän aggressiivista käytöstä, risperidonin myös psykoosioireita (16, 20, 50). Agitaation hoitoa käsittelevässä tutkimuksessa ketiapiinilla ja rivastigmiinilla ei ollut vaikutusta agitaatioon. Ketiapiini yhdistettiin kognition heikentymiseen lumelääkkeeseen verrattuna (51). Vaikeassa Alzheimerin taudissa risperidonista on hyötyä agitaation hoidossa (22, 30). Psykoosilääkkeistä ainoastaan risperidonilla on Suomessa virallisena indikaationa dementiaan liittyvät vaikeat käytöshäiriöt. Vanhoista psykoosilääkkeistä haloperidolin on todettu olevan tehokas ainoastaan aggressiivisuuden hoidossa, ja sillä ei ole vaikutusta agitaatioon (52). Psykoosilääkitys tulee tarkistaa säännöllisin väliajoin. Pitkäaikaisessa laitoshoidossa olevilla dementiapotilailla psykoosilääkityksen lopettaminen ei erään tutkimuksen mukaan aiheuttanut muutosta kognitioon tai toimintakykyyn (27, 53). Psykoosilääkkeen lopettaminen saattoi jopa parantaa kognitiota (53). Psykoosilääkkeitä tarvitaan edelleen dementiaan liittyvien

vaikkeiden käytösoireiden kuten aistiharhojen, harhaluulojen ja voimakkaan levottomuuden hoidossa. Niiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja käyttää lääkkeitä vain niihin oireisiin, joihin ryhmän lääkkeiden on todettu tehoavan. Psykoosilääkkeitä määrättäessä tulee punnita niiden aiheuttamat hyödyt ja haitat (54, 55).

4.5 Psykoosilääkkeiden haittavaikutukset

Toisen polven psykoosilääkkeitä käyttävillä dementiapotilailla on mahdollisesti suurempi riski saada aivoverenkierron häiriö (56). Tosin psykoosilääkkeitä käyttävillä aivoverenkiertohäiriön saaneilla dementiapotilailla on tutkimusten mukaan usein merkittäviä verenkiertohäiriön riskitekijöitä taustalla, kuten hypertensiota, eteisvärinää tai diabetesta (50). Toisen polven psykoosilääkkeillä on haittavaikutusprofiileissa myös keskenään eroa. Parkinsonismia ja ekstrapyramidaaliongelmia on etenkin olantsapiinia tai risperidonia käyttävillä. Toisen polven psykoosilääkkeet voivat aiheuttaa painon nousua myös AT-potilailla (57, 58), ja lisäksi olantsapiinin on havaittu huonontavan HDL-kolesteroliarvoja AT-potilailla (59). LD:ta sairastavat potilaat ovat erityisen herkkiä psykoosilääkitykselle ja jopa pieni annos voi aiheuttaa taudin oireiden, kuten parkinsonismin pahenemista.

Psykoosilääkkeillä on havaittu olevan paljon haittavaikutuksia. Psykoosilääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia ovat neurologiset haittavaikutukset kuten ekstrapyramidaalioireet ja sedaatio sekä metaboliset oireet. Neurologiset haittavaikutukset laskevat potilaan toimintakykyä sekä hankaloittavat potilaan jokapäiväistä elämää. Toisen polven psykoosilääkkeillä on todettu olevan vähemmän neurologisia haittavaikutuksia kuin vanhoilla psykoosilääkkeillä. Toisen polven psykoosilääkkeitä käyttävillä dementiapotilailla on todettu olevan suurempi kuolleisuus verrattuna lumeryhmään (3,5 % vs placeboryhmän 2,3 %) (60). Vanhojen psykoosilääkkeiden käyttöön saattaa liittyä jopa suurempi kuolleisuus verrattuna toisen polven psykoosilääkkeisiin (61). Suomalaisessa tutkimuksessa todettiin kahden vuoden seurannassa, etteivät psykoosilääkkeet lisänneet dementiapotilaiden kuolleisuutta pitkäaikaisessa laitoshoidossa. Tässä tutkimuksessa toisen polven psykoosilääkkeet näyttivät jopa

vähentävän kuolleisuutta. (17) Psykoosilääkkeitä tulisi määrätä vanhuksille
haittavaikutusriskin vuoksi harkiten.

5 DEMENTIA- JA PSYYKENLÄÄKKEIDEN YHTEISKÄYTTÖ

Polyfarmasia on vanhuksilla yleistä. Iäkkäillä on käytössä keskimäärin yhdeksän lääkettä samanaikaisesti. Joka kolmannella sairaala- tai vanhainkodissa olevista vanhuspotilaista on käytössä jokin sopimaton lääke. (62) 70 prosentilla kotona asuvista keskivaikeaa tai vaikeaa dementiaa sairastavista potilaista oli käytössä jokin psyykenlääke. Psykoosilääkkeiden tai useamman psyykenlääkkeen yhtäaikainen käyttö näytti lisäävän kuolleisuutta dementiapotilailla. (26)

Tutkimuksia, joissa tutkittiin ensisijaisesti dementialääkkeiden vaikutuksia käytösoireiden hoidossa, löytyi yllättävän vähän. Äskettäin tehdyssä katsauksessa havaittiin, että suurin osa tutkimuksista, jotka raportoivat dementialääkkeiden vaikutuksista käytösoireisiin, on suunniteltu kognitiivisen oireilun arviointiin. (63) Ainoastaan kahdessa tutkimuksessa ensisijaisena mittarina käytettiin NPI:tä, jota siis käytetään käytösoireiden esiintyvyyden arvioimiseen. Katsauksen muissa mukaan otetuissa tutkimuksissa NPI oli toissijaisena mittarina. Donepetsiiliä koskevista kahdeksasta tutkimuksesta ainoastaan kahdesta löytyi positiivinen vaikutus käytösoireisiin (30, 64). Galantamiinitutkimuksissa kolmesta tutkimuksesta yhdestä löytyi mahdollinen vaikutus. Rivastigmiinilla tehdyissä tutkimuksista, joita löytyi kaksi, ei löydetty positiivista merkitystä käytösoireiden hoidossa. Käytösoireiden hoitoa dementialääkkeillä on siis tutkittu yllättävän vähän, ja lisäksi tulokset eivät ole kovin merkittäviä ottaen huomioon sen, että dementialääkkeitä suositellaan ensisijaiseksi hoitovaihtoehdoksi käytösoireiden hoidossa.

Näyttää siltä, että lähes kaikissa dementialääkkeiden vaikutuksia tutkivissa tutkimuksissa psyykenlääkkeiden samanaikainen käyttö on sallittua. Hyvin harvoista tutkimuksista löytyy tietoa, mitä psyykenlääkkeiden määrille tai annoksille tapahtuu, kun mukana on dementialääke. Se informaatio, joka samanaikaisesta psyykenlääkkeiden käytöstä löytyy, näyttää myös usein olevan epämääräisesti ilmoitettu. Tieto siitä, ovatko ilmoitetut psyykenlääkeluvut lähtötilanteesta, kumulatiivisesti pitkin tutkimusta vai yhdeltä hetkeltä

tutkimuksen aikana, jää joissain tutkimuksissa epäselväksi. Tutkimuksissa kerrottu prosenttiluku ei myöskään kerro psyykenlääkkeiden annoksista tai siitä, onko kyseessä esimerkiksi vanhan vai uuden polven psykoosilääkkeet. Tämä hankaloittaa dementialääkkeiden tehokkuuden arviointia niiden vaikutuksesta käytösoireisiin. Taulukoissa 1 ja 2 on esitetty dementialäketutkimukset, joissa psyykenlääkkeiden käyttöä on avattu tarkemmin. Taulukot on jaoteltu sen mukaan, onko tutkimuksessa käytetty NPI:tä käytösoireiden arvioimiseen. Seuraavissa kappaleissa on lisäksi tarkasteltu näitä tutkimuksia tarkemmin.

AKE-estäjiä käyttävillä, kotona asuvilla dementiapotilailta oli käytössä psykoosilääke 10–26 %:lla, masennuslääke 16–35 %:lla ja anksiolyytti tai hypnootti tai sedatiivi 8–37 %:lla. Laitoshoidossa AKE-estäjiä käyttävillä dementiapotilailta psykoosilääke oli 30–40 %:lla, masennuslääke 35 %:lla ja anksiolyytti 17–20 %:lla. (Taulukko 1 & 2.) Muutamassa tutkimuksessa on saatu viitteitä siitä, että AKE-lääkkeiden käyttö vähentäisi psyykenlääkkeiden käyttöä tai lääkemannosta (65, 66). Käytettäessä sekä AKE-estäjiä että psyykenlääkkeitä samanaikaisesti saattaa psyykenlääkkeiden käyttö vähentää AKE-estäjien kognitiota parantavaa vaikutusta (30). Kaikissa näissä tutkimuksissa kesken seurannasta poistuneiden potilaiden määrä on suuri, jopa puolet tutkituista.

Rivastigmiinista löytyi yksi aineisto, jonka tutkimiseen oli käytetty NPI:tä, ja sen lisäksi oli tarkasteltu, mitä psyykenlääkkeille tapahtuu tutkimuksen aikana. Laitoshoidossa olevilla dementiapotilailta oli tutkimuksen alussa jokin psyykenlääke käytössä 65 prosentilla ennen rivastigmiinilääkityksen aloitusta. 26 viikon seurannassa rivastigmiinia käyttävillä potilailta psyykenlääkkeiden käyttö väheni 39 prosenttiin. (67) Samaa potilasaineistoa seurattiin toisessa tutkimuksessa 52 viikkoon asti, jolloin havaittiin, että 40 %:lla potilaista oli lopetettu psyykenlääkkeiden käyttö tai annokset olivat pienempiä kuin alkutilanteessa. Psykoosilääkkeiden käyttäjistä 57 prosentilla ja masennuslääkkeen käyttäjistä 33 prosentilla lääkkeen annos oli pienempi tai lääkitys oli lopetettu kokonaan. Rivastigmiinilla näytti olevan vaikutus mm. ahdistuneisuuteen, harhaluuloihin, aistiharhoihin sekä unettomuuteen. Agitaatioon sekä masennukseen rivastigmiinilla ei ollut vaikutusta. (65) Samasta aineistosta on julkaistu myös tutkimus, jossa todettiin jossakin tutkimuksen vaiheessa 87 prosentilla potilaista olleen jokin psyykenlääke käytössä. (68) Tutkimus ei ollut placebo-kontrolloitu.

Samansuuntaisia tuloksia havaittiin Gauthierin työtovereineen tekemässä tutkimuksessa. Rivastigmiinia käyttävillä, laitoshoidossa olevilla AT-potilailla tarkkaavaisuus, ahdistuneisuus, apatia sekä agitaatio paranivat 70 %:lla. Potilaista 14 %:lla oli tutkimuksen alussa anksiolyytti käytössä. Seurannan lopuksi 75 prosentilla annos oli sama kuin lähtötilanteessa. Joka neljännellä anksiolyytin annos joko pieneni tai käyttö loppui kokonaan. Masennuslääkkeen aloitti seurannassa noin 3 % potilaista ja samoin psykoosilääkkeen. Lisäksi joka kymmenennellä psykoosi- tai masennuslääkkeen käyttäjällä annosta jouduttiin nostamaan seurannan aikana. (69)

Ranskassa vuonna 2003 alkanut tutkimus käsitti lähes vuoden seurannan ennen ja jälkeen siitä kun potilaille aloitettiin memantiinilääkitys. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, vaikuttaako memantiinin aloitus psyykenlääkkeiden käyttöön. Ennen memantiinin aloitusta psyykenlääkkeiden käyttö kasvoi seurannan alusta 39 prosentista 50 prosenttiin ($P = 0.031$) Memantiinin aloituksen jälkeen psyykenlääkkeiden käyttöprosentti tasaantui. (70)

Vähintään vuoden seurannassa olleilla dementiapotilailla, jotka eivät olleet käyttäneet AKE-estäjiä tai memantiinia, oli vähemmän vakavaa masennusta, psykoottisia oireita sekä agitaatiota. Pelkästään AKE-estäjää käyttäneillä oli enemmän aggressiivista käytöstä verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet käyttäneet mitään kognitioon vaikuttavaa lääkitystä. Kuitenkin dementialääkkeitä käyttämättömillä potilailla oli käytössä enemmän psykoosilääkkeitä ja vähemmän masennuslääkkeitä verrattuna AKE-lääkitystä tai memantiinia käyttäviin dementiapotilaisiin. AKE-estäjää ja memantiinia yhtäaikaaisesti saavilla potilailla oli myös vähemmän rauhoittavia lääkkeitä käytössä kuin pelkkää AKE-lääkettä käyttävillä tai ilman lääkettä olevilla. (35)

Yhdysvaltalaisissa vanhainkodeissa asuvilla rivastigmiinia käyttävillä dementiapotilailla havaittiin olevan vähemmän psykoosilääkkeitä käytössä verrattuna kontrolliryhmään (17 % kontrolliryhmässä, 9 % rivastigmiiniryhmässä). Tutkittaville, jotka eivät käyttäneet rivastigmiinia, aloitettiin lähes kaksi kertaa useammin psykoosilääke kontrolliryhmään verrattuna. ($RR = 1.77$, 95 % CI 1.29–2.42) (66).

Donepetsiilin vaikutusta kotona asuvilla dementiapotilailla tutkivassa tutkimuksessa psyykenlääkkeitä yhtä aikaa käyttävien potilaiden MMSE-pisteet nousivat vähemmän kuin niiden, jotka eivät käyttäneet donepetsiilin kanssa samanaikaisesti psyykenlääkkeitä (0.4 pistettä vs. 1.6, $p = 0.03$) (30).

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Varsinaisilla käytösoireittareilla tehtyjä tutkimuksia AKE-lääkkeiden vaikutuksista käytösoireiden hoidossa on tehty yllättävän vähän ja tutkimustulokset ovat lisäksi pääosin negatiivisia. Tutkimuksissa, joissa oli saatu dementialääkkeillä merkitsevä tulos käytösoireiden hoitoon, NPI laski keskimäärin kahdesta kuuteen pistettä. Näyttää siltä, että dementialääkkeitä koskevissa tutkimuksissa samanaikainen psykeenlääkkeiden käyttö sallitaan. Dementialääketutkimuksissa masennuslääke oli käytössä 15–54 %:lla, psykoosilääke 10–40 %:lla, anksiolyytti tai hypnootti 5–61 %:lla potilaista. Tutkimuksia, joissa psykeenlääkkeiden käyttöä avataan tarkemmin, löytyi vain muutamia. Pitkälle meneviä johtopäätöksiä ei siis voida tehdä siitä, mikä on psykeenlääkkeet sallivissa tutkimuksissa dementialääkkeiden ja mikä taas on psykeenlääkkeiden osuus käytösoireiden hoidossa.

Näyttäisi siltä, että rivastigmiinia käyttävillä olisi vähemmän psykoosilääkkeitä käytössä ja memantiini hidastaisi muiden samanaikaisten psykeenlääkkeiden käyttöä. Lisäksi samanaikainen käyttö näytti hidastavan donepetsiilin kognitiota parantavaa vaikutusta.

Yhteenvedoa ja taulukoita käytetään artikkeliin, jota tarjotaan Nordic journal of psychiatry -lehteen.

Taulukko 1. Tutkimukset, joissa mittarina NPI.

Tutkimus	N	Kesto	Maa	Ikä	Vaikeusaste (MMSE)	Potilasryhmä	Mittarit	Psykoosilääkkeet	Masennuslääkkeet	A/H/S	Muutos	Merkitsevyys*
Donepetsiili												
Cummings JL 2006 (73)	404	24 vk	USA	>50 v	Keskivaikea- vaikea (5-14)	Kotona asuvia	NPI MMSE SIB ADCS -ADL BGP	18- 20 %	35 %	8 %	donepetsiili + memantiniilla parempi vaikutus NPI:hin kuin donepetsiiliitä + placeboa.	12 vk p<0,001 24 vk p=0,002
Gauthier 2002 Feldman 2001 (13,64)	290	24 vk	Kanada Australia Ranska	52-92 v	Keskivaikea- vaikea (5-17)	Kotona asuvia	NPI MMSE SIB CIBIC FRS DAD	18 %	26 %	37 %	Donepetsiiliin aloituksen jälkeen psykoosilääke aloitettiin 7 %:lle, hypnootti/sedatiivi/anksiolyytit 11 %:lle ja masennuslääke 3 %:lle	p=0,000 5
Holmes 2004 (30)	134	24 vk	UK	>55 v	Lievä- keskivaikea (10-27)	Kotona asuvia	NPI MMSE	10 %	24%		Placeboryhmissä psykoosilääke aloitettiin 10 %:lle hypnootti/sedatiivi/anksiolyytit 8 %:lle	
Black 2007 (72)	343	24 vk	Uuseita matta	keski- ikä 78,0	Vaikea (1-12)	Kotona asuvia	CIBIC ADCS -ADL NPI MMSE	14 %	SSRI 15 %	<5 %	Psykyntelälääkettä sekä donepetsiiliä käytävillä MMSE parani vähemmän, kuin niillä, joilla oli pelkästään donepetsiiliä käytössä	Ei
Wirblad 2006 (71)	248	24 vk	Ruotsi	>50 v	Vaikea (1-10)	Laitoshoitto	SIB ADCS -ADL MMSE NPI	38 %	52 %	61 %		Ei

*Merkitsevä ero NPI:ssä dementialääkkeen ja placebon välillä, dementialääkkeen ”hyväksi”.

Taulukko 2. Tutkimukset, joissa mittarina muu kuin NPI.

Tutkimus	N	Ikä	Maa	Pot. ryhmä	Kesto	Mittarit	Psykoosi-lääke	Masennuslääke	Anksioitytti/hypnootti/sedatiivi	Muuta
Rivastigmiini										
Grossberg 2008 (75)	780	50-85 v	21 maassa	kotona asuvia	28 vk	ADAS-COG	14 %	16 %	16 %	
Gauthier 2007 (69)	2119	30-105 v	Kanada Australia Ranska	Kotona asuvia 80 % Laitoshoido 20 %	24 vk	MMSE CGI-C	19 %	23 %	7-14 %	Anksioityttien käytäjiä 76 %:lla amos pysyi seurannan ajan muuttumattomana, 24 %:lla amos laski tai loparattiin
Narayanan 2006 (66)	1362	>75 v (88 %)	USA	Laitoshoido	<2,5 v	MDS	Riv-ryhmässä 8,6% Kontr.ryhmissä 17,0 %			Psykoosilääke aloitettiin kaksi kertaa useamminkin niille, joilla ei ollut rivastigmiinia käytössä.
Memantini										
Vidal 2008 (70)	4600	>65 v	Ranska	Kotona asuvia/laitoshoido	2 v					Psykyntäjäkkeiden käyttö lisääntynyt vuoden seurannassa ennen memantinin aloitusta, ja tasaantui/väheni memantinin aloituksen jälkeen.
Rivastigmiini/galanantamiini/donepetsiili										
Lopez 2009 (35)	943	keski-ikä 71-74 v	USA	Kotona asuvia/laitoshoido	>52 vk	MMSE MDRS	19 %	52-54 %	8-18 %	AKE/memantiniä käytävillä harvemmin psykoosilääke, mutta useamminkin masennuslääke verrattuna niihin, joilla ei ole mitään demeritälääkettä.
Dypicz 2006 (74)	2873	>65 v (95%)	USA	Laitoshoido	>52 vk		30-40 %	35 %	7-17 %	

LÄHTEET

- (1) Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, ym. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S4-9.
- (2) Viramo P. Muistihäiriöiden ja dementian epidemiologia. Kirjassa: Erkinjuntti T, Alhainen K, Rinne J, Soininen H, toim. Muistihäiriöt ja dementia. Hämeenlinna Kustannus Oy Duodecim 2006, s 23-39.
- (3) Käypä hoito. Alzheimerin taudin diagnostiikka ja lääkehoito. 2006.
- (4) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, ym. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005 27;65(12):1863-1872.
- (5) Jagger C, Andersen K, Breteler MM, ym. Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S16-20.
- (6) Viramo P. Dementian terveystaloustieteellinen merkitys. Kirjassa Erkinjuntti T, Alhainen K, Rinne J, Soininen H, toim. Muistihäiriöt ja dementia. Hämeenlinna: Kustannus Oy Duodecim 2006, s 40-52.
- (7) Vataja R, Alhainen K, Huusko T ym. Dementiapotilaiden käytösoireet. *2001;2:169-175.*
- (8) Selbaek G, Kirkevoid O, Engedal K. The course of psychiatric and behavioral symptoms and the use of psychotropic medication in patients with dementia in Norwegian nursing homes--a 12-month follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(7):528-536.
- (9) Ryu SH, Katona C, Rive B, Livingston G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(11):976-983.
- (10) Schneider LS, Dagerman KS. Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history. *J Psychiatr Res.* 2004;38(1):105-111.
- (11) Pitkälä KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Behavioral symptoms and the administration of psychotropic drugs to aged patients with dementia in nursing homes and in acute geriatric wards. *Int Psychogeriatr* 2004;16(1):61-74.
- (12) Lyketsos CG, Sheppard JM, Steinberg M, ym. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(11):1043-1053.
- (13) Gauthier S, Feldman H, Hecker J, ym. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2002;14(4):389-404.

- (14) Ballard CG, Margallo-Lana M, Fossey J, ym. A 1-year follow-up study of behavioral and psychological symptoms in dementia among people in care environments. *J Clin Psychiatry* 2001;62(8):631-636.
- (15) Phillips VL, Diwan S. The incremental effect of dementia-related problem behaviors on the time to nursing home placement in poor, frail, demented older people. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(2):188-193.
- (16) Herrmann N, Lanctot KL, Sambrook R, ym. The contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(10):972-976.
- (17) Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, ym. Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: a two-year prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(5):416-424.
- (18) Cummings JL, Mega M, Gray K, ym. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44(12):2308-2314.
- (19) O'Connor DW, Ames D, Gardner B, King M. Psychosocial treatments of behavior symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *Int Psychogeriatr* 2009;21(2):225-240.
- (20) De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, ym. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(6):497-508.
- (21) Bains J, Birks JS, Dening TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4)(4):CD003944.
- (22) Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293(5):596-608.
- (23) Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25;(1)(1):CD003476.
- (24) Alanen HM, Finne-Soveri H, Noro A, Leinonen E. Use of antipsychotic medications among elderly residents in long-term institutional care: a three-year follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(3):288-295.
- (25) Hosia-Randell H, Pitkälä K. Use of psychotropic drugs in elderly nursing home residents with and without dementia in Helsinki, Finland. *Drugs Aging* 2005;22(9):793-800.

- (26) Hartikainen S, Rahkonen T, Kautiainen H, Sulkava R. The use of psychotropics and survival in demented elderly individuals. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(4):227-231.
- (27) Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Aarsland D. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study--the Bergen District Nursing Home Study (BEDNURS). *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(9):889-895.
- (28) Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25;(1)(1):CD005593.
- (29) Määttä K, Strandberg T. Milloin, mitä ja kuinka kauan lääkitystä Alzheimerin tautiin? *Duodecim* 2007;123:2117-23.
- (30) Holmes C, Wilkinson D, Dean C, ym. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004 Jul;63(2):214-219.
- (31) Grimmer T, Kurz A. Effects of cholinesterase inhibitors on behavioural disturbances in Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs Aging* 2006;23(12):957-967.
- (32) Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D. Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3(3):137-148.
- (33) Becker M, Andel R, Rohrer L, Banks SM. The effect of cholinesterase inhibitors on risk of nursing home placement among medicaid beneficiaries with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(3):147-152.
- (34) Rosenblatt A, Samus QM, Onyike CU, ym. Acetylcholinesterase inhibitors in assisted living: patterns of use and association with retention. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(2):178-184.
- (35) Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, ym. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):600-607.
- (36) Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, ym. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169(6):557-564.
- (37) Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20;(3)(3):CD003154.
- (38) Maidment ID, Fox CG, Boustani M, ym. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008;42(1):32-38.

- (39) Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(5):537-545.
- (40) Pariente A, Helmer C, Merliere Y, ym. Prevalence of cholinesterase inhibitors in subjects with dementia in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(7):655-660.
- (41) Gruber-Baldini AL, Stuart B, Zuckerman IH, ym. Treatment of dementia in community-dwelling and institutionalized medicare beneficiaries. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(10):1508-1516.
- (42) Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J. Education and use of dementia drugs: a register-based study of over 600,000 older people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(1):54-59.
- (43) Kelan sairausvakuutustilasto 2008.
- (44) Zuidema SU, Derksen E, Verhey FR, Koopmans RT. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in a large sample of Dutch nursing home patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(7):632-638.
- (45) Santala M, Leinonen E. Mitä uutta dementioiden ja Parkinsonin taudin neuropsykiatrisesta lääkähoidosta. *Lääkärilehti* 2003;58(41):4109-4113.
- (46) Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, ym. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):737-746.
- (47) Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Haghghi AB. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(5):484-487.
- (48) Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8;(3)(3):CD003945.
- (49) Konovalov S, Muralee S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr* 2008;20(2):293-308.
- (50) Brodaty H, Ames D, Snowden J, ym. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):134-143.
- (51) Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, ym. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;16;330(7496):874.
- (52) Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2)(2):CD002852.

- (53) Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, ym. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;1;5(4):e76.
- (54) Leinonen E, Alanen HM. Toisen polven psykoosilääkkeet dementian käytösoireissa. *Duodecim* 2008;124:117-118.
- (55) Alanen HM, Santala M, Leinonen E. Psykoosilääkkeet dementiapotilaan käytösoireiden hoidossa-hyötyä vai haittaa? *Lääkärilehti* 2006;61(35):3459-3464.
- (56) Smith DA, Beier MT. Association between risperidone treatment and cerebrovascular adverse events: examining the evidence and postulating hypotheses for an underlying mechanism. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5(2):129-132.
- (57) Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, ym. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: the CATIE-AD study. *Am J Psychiatry* 2009;166(5):583-590.
- (58) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, ym. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;12;355(15):1525-1538.
- (59) Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, ym. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: the CATIE-AD study. *Am J Psychiatry* 2009;166(5):583-590.
- (60) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;19;294(15):1934-1943.
- (61) Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, ym. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *NEJM*. 2005;1;353(22):2335-2341.
- (62) Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, ym. Use of inappropriate medications and their prognostic significance among in-hospital and nursing home patients with and without dementia in Finland. *Drugs Aging* 2006;23(4):333-343.
- (63) Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009;21(5):813-824.
- (64) Feldman H, Gauthier S, Hecker J, ym. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;28;57(4):613-620.
- (65) Edwards K, Koumaras B, Chen M, ym. Long-term effects of rivastigmine treatment on the need for psychotropic medications in nursing home patients with

Alzheimer's disease : results of a 52-week open-label study. *Clin Drug Investig* 2005;25(8):507-515.

(66) Narayanan S, Beusterien KM, Thomas SK, ym. Antipsychotic drug use among nursing home residents taking rivastigmine. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7(1):12-16.

(67) Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3(3):137-148.

(68) Aupperle PM, Koumaras B, Chen M, ym. Long-term effects of rivastigmine treatment on neuropsychiatric and behavioral disturbances in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 52-week open-label study. *Curr Med Res Opin* 2004;20(10):1605-1612.

(69) Gauthier S, Juby A, Rehel B, Schechter R. EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):886-895.

(70) Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, ym. Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropics use: a study from the French national health care database. *Neuroepidemiology* 2008;31(3):193-200.

(71) Winblad B, Kilander L, Eriksson S, ym. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;1;367(9516):1057-1065.

(72) Black SE, Doody R, Li H, ym. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007;31;69(5):459-469.

(73) Cummings JL, McRae T, Zhang R, ym. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(7):605-612.

(74) Dybicz SB, Keohane DJ, Erwin WG, McRae T, Shah SN. Patterns of cholinesterase-inhibitor use in the nursing home setting: a retrospective analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4(2):154-160.

(75) Grossberg G, Sadowsky C, Frostl H, ym. Safety and tolerability of the rivastigmine patch: results of a 28-week open-label extension. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(2):158-164.