

Bölüm 12

ALZHEİMER HASTALIĞININ GÜNCEL TEDAVİSİ

Ahmet Onur KESKİN¹

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AD) yaşla birlikte artış gösteren, sinsiy ve ilerleyici hafıza kaybı ile karakterize, kognitif ve fonksiyonel kötüleşme ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır.¹ Yaşlı nüfusun ülkemizde ve dünyada artıyor oluşu AD'nin erken tanı ve tedavisini daha önemli hale getirmiştir. Alzheimer hastalığı patogenezi multifaktöryel olup altta yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile efektif tedavilerin geliştirilmesi mümkün olabilir. A β ve tau patogenezi de yer alan iki temel protein olup, intraselüler nörofibriller yumaklar ve amiloid plaklar AD patolojilerinde saptanantemel bulgulardır.²

Amiloid kaskad hipotezi ve tau hipotezi son dönemde AD patogenezi ni açıklamada en sık kullanılan iki hipotezdir. Amiloid kaskad hipotezine göre amiloid betanın temizlenmesindeki bozukluğa bağlı olarak amiloid agregatları oluşur. Bu agregatlar inflamasyona, oksidatif strese, mitokondrilerde disfonksiyona yol açarak nörodejenerasyona ve sinaptik fonksiyonlarda bozulmaya neden olurlar.³ Tau hipotezine göre ise nörodejenerasyondan sorumlu esas protein hiperfosforile tau olup, hastalık evresi ile tau proteininin beyindeki yayılımının örtüşmesi bu hipotezi destekler niteliktedir.⁴ Öne sürülen hipotezler hastalıkla ilgili önemli bilgiler verse de AD patogenezi günümüzde tamamen aydınlatılabilmiş değildir.

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUKTAN ALZHEİMER HASTALIĞINA DÖNÜŞÜMÜN ENGELLENMESİ

Alzheimer hastalığı için değiştirilebilir risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu faktörlerin önemli bir kısmı vasküler risk faktörleri olup (sigara, obezite, kolesterol, diyabet, hipertansiyon) akdeniz tipi diyet, ilaç tedavisi, sigaranın bırakılması ve düzenli egzersiz ile kontrol altına alınabilirler. Bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile AD olma riski azaltılabilir.⁵ Yine benzer şekilde hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda vasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve mental

¹ Nöroloji Uzmanı, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Uygulama Hastanesi, aonurkeskin@gmail.com

MONOKLONAL ANTİKORLAR

Bapineuzumab ile yapılan bir faz III klinik çalışmada, Apoe4 taşıyıcısı olan hafif-orta evre AD'li hastalarda amiloid yükü azalttığı gösterilmiştir. Amiloid yükündeki azalmaya rağmen kognitif ve fonksiyonel iyileşme olmamıştır.²⁵

Preklinik ve hafif AD'li hastalarda yapılan bir faz I çalışmada, amiloid betaya karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan aducanumab tedavisi ile beyinde A β 'da doz bağımlı bir azalma ve minimal test ve klinik demans skorlarında birinci yılda kötüleşmede yavaşlama saptanmıştır.²⁶

ANTİ TAU TEDAVİLER

Bir faz II klinik çalışmada tau agregasyon inhibitörü metiltiyoninyum tedavisi ile hafif ve orta evre AD'li hastalarda kognitif fonksiyonlarda minor iyileşme saptanmıştır.²⁷

SONUÇ

Alzheimer tedavisinde günümüzde etkinliği kanıtlanmış ilaçlar erken-orta evre için asetilkolin esteraz inhibitörleri, orta-ileri evre için memantindir. Antidepresan ilaçlardan sitalopram nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde kullanılabilir. Antipsikotik ilaçlar ciddi ve kontrol altına alınamayan davranışsal-nöropsikiyatrik semptomları olan hastalarda gerekli olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Memantin tedavisi nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde etkili bulunmuştur. İleri evre hastalarda kolinesteraz ve memantin tedavisinin sonlandırılması ile davranışsal semptomlarda kötüleşme olabileceğinden tedavi kesimi dikkatle yapılmalıdır. Alzheimer hastalığı tedavisinde biyomarker ve genetik erken tanı imkanlarının artması ile preklinik ve erken evrede uygulanan anti-amiloid tedaviler ile hastalığın ilerlemesinin engellenmesi veya yavaşlatılması olasıdır. Alzheimer hastalığı tedavisinde son dönemde biyomarker ve erken tedavi çalışmaları hastalığın tedavisinde umut vaat etmektedir.

REFERANSLAR

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ene.13439
2. Keskin AO, Nazlı D, Gülgün U, Erzurumluoğlu E, Yıldırım Z, Tuncer N, Özbabalık Adapınar D, Future Treatment of Alzheimer Disease, Geriatric Medicine and Gerontology, 2018, Edward T. Zawada Jr., IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.85096.
3. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992;256(5054):184-185. doi:10.1126/science.1566067
4. Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso Adel C, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2009;118(1):53-69. doi:10.1007/s00401-009-0486-3

5. Daviglius ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES Jr, Cox NJ, ve ark. NIH State-of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. NIH Consens State Sci Statements. 2010;27(4):1-27.
6. Middleton LE, Yaffe K. Targets for the prevention of dementia. *J Alzheimers Dis* 2010; 20(3): 915–924.
7. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007 Nov 27;4(11):e338.
8. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593
9. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:210–6.
10. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, ve ark. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5-6):353-63
11. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(3):247-253. doi:10.7861/clinmedicine.16-3-247
12. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003154. Published 2006 Apr 19. doi:10.1002/14651858.CD003154.pub5
13. Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0183586.
14. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5:83.
15. Singh S, Dudley C. Discontinuation syndrome following donepezil cessation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:282-4.
16. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, ve ark. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146(11): 775- 786.
17. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175:159.
18. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD005562.
19. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2015.
20. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:158.
21. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73:674.
22. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:341–50
23. Robinson SR, Bishop GM, Lee HGG, Münch G. Lessons from the AN Alzheimer vaccine: lest we forget. *Neurobiol Aging*. 2004;25:609–15. 1792.
24. Loeffler DA. Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease: what now? *J Neuroinflammation*. 2013;10:70.
25. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370:322–33
26. National Institute on Aging US Department of Health and Human Services. BIIB037 in prodromal or mild Alzheimer's disease. Bethesda, MD: NIA; 2016.
27. Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, et al. Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;44:705–20