BÖLÜM 36

Alzheimer ve Psikofarmakolojik Tedavi İlkeleri

Duygu ÖZBAYRAK KARAPINAR [1]

GİRİŞ

Demans, bellek, dil süreçleri ve yürütücü işlevler gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar, davranış değişiklikleri ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalar şeklinde bir dizi semptom kümeleriyle karakterize klinik bir sendromdur. Alzheimer Hastalığı (AH) ise, tüm demansların yaklaşık %75'ini oluşturur(1,2). Herhangi bir semptom kliniğe yansımadan yıllar önce patofizyolojik değişikliklerin başladığı, uzun süreli, ilerleyici-nörodejeneratif bir seyre sahiptir. Bu değişiklikler, toksik amiloid-β (Aβ) proteinlerinin ekstraselüler (ES) alanda birikimi, intraselüler (İS) alanlarda hiperforsforile tau proteininlerinden nörofibriler yumakların (NFY) gelişimi ve beyinde biriken Aβ proteinlerinin mikroglia ve astrosit hücrelerinin kontrolsüz aktivasyonu ile nörotoksin ve proinfalamatuar faktörlerin salınımı sonucu kolinerjik nöronlarda sinaps kaybı ve kolinerjik iletimin azalmasıdır (3,4). Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) biyobelirteçleri ile tanı doğruluğu arttırılabilse de AH tanısı halen klinik olarak konulmaktadır. Günümüzde mevcut kolinesteraz inhibitörleri ve NMDA-antagonisti memantin gibi tedaviler ile yaşam kalitesi iyileştirilse de hastalık seyrini değiştiren bir tedavi henüz bulunamamıştır (5). Bu bölümde AH'ne ilişkin epidemiyoloji, risk faktörleri, tanı kriterleri ve etiyopatogenez ile ilgili genel bir bilgi verildikten sonra AH'nin güncel tedavisi ve geliştirilmekte olan tedaviler konusunda bilgi verilecektir.

TARİHÇE VE TANI KRİTERLERİ

Alois Alzheimer'ın ünlü hastası Bayan Deter ilk kez 26 Kasım 1901'de 51 yaşındayken kendisine başvurmuştu. Kliniğe başvurduğunda eşine karşı kıskançlık sanrıları, perseküsyon sanrıları; 8 ay içerisinde ilerleyici biçimde kişilik özelliklerinde değişiklikler ve gittikçe artan bellek zayıflığı vardı. Zamanla konuşması anlaşılmaz olmuş, yaşamının son yılında tamamen apatik hale gelmiş ve zamanının büyük bir kısmını yatağında geçirmeye başlamıştı. 1906 yılında Bayan Detter,dekübit ülserine bağlı sepsis sonucu hayatını kaybetti. O dönemlerde Emil Krapelin ile çalışan Alzhiemer, hastasının klinik kayıtlarını ve beyin patolojisini ayrıntılı bir biçimde inceleyerek beyin dokusunda günümüz terminolojisinde Alzheimer Hastalığı ile ilişkilendirilen amiloid plaklar ile nörofibriler yumakların varlığını ve nöron kaybını gözlemledi (6).

[1] Uzm. Dr., Özel Atasam Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, duyguozb@gmail.com

ği düşünülmektedir. Tau proteinine karşı immünizasyon tedavileri içinde AAD-vac 1 ve Acl-35 ise iyi güvenlik profilleriyle tauya karşı terapötik etki sağlama konusunda en büyük potansiyele sahip tedaviler olarak görülmektedir ve halen bu aşılarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (73,74).

SONUÇ

AH patofizyolojisini anlamamızı sağlayan gelişmelere rağmen henüz insanlarda etkili olduğu kanıtlanmış bir hastalık modifiye edici tedavi tanımlanmamıştır. Bu zamana kadar amiloid odaklı tedavilerin semptomatik AH tedavisinde etkisiz oluşu, gelecek çalışmaların hastalığın preklinik evrelerine odaklanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Tau proteinine yönelik tedaviler ve immünoterapiler ise ileriye dönük büyük bir potansiyele sahiptir (31). Bu alanda devam eden randomize kontrollü çalışmalarla AH için umut vaad edebilecek optimum bir tedavi geliştirme hedefi devam etmektedir .

KAYNAKLAR

1. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zentralbl Nervenh Psych*, 1907;(18):177–9.
2. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention.*Dialogues in Clin Neurosci,* 2009;11(2):111–28.
3. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2021.
4. Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews. Drug Discovery,* 2011;10(9):698–712.
5. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research. F1000 Faculty rev.* 2018 (7):1161.
6. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, et al. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci*. 2011;32(2):275–9.
7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):263–9.
8. Naumann JP. Novel Advances in Alzheimer's Disease. *Downt Rev*, 2015;1(2):3.
9. Association AP: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013.
10. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneap Minn),* 2016;22(2):419–34.
11. Ertekin A, Demir R, Özdemir G, et al. An Investigation of the Risk Factors and Prevalence of Alzheimer's Disease in the Eastern Region of Turkey. *Eur J Gen Med,* 2015.
12. Grossberg GT, Tong G, Burke AD, et al. Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis,* 2019;67:1157–71.
13. Zhang X-X, Tian Y, Wang Z-T, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimer's Dis,* 2021;8(3):313–21.
14. Binbay T, Direk N, Aker T, et al. Psychiatric epidemiology in Turkey: main advances in recent studies and future directions. *Turk Psikiyatr Derg*, 2014;25(4).
15. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population, *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias®*. 2008;23(1):67–76.
16. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2020 Mar. Doi: 10.1002/alz.12068
17. Eratne D, Loi SM, Farrand S, et al. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry,* 2018 Aug 1;26(4):347–57.
18. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res,* 2012;43(8):600–8.
19. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2016;12: 459–509.
20. Miyashita A, Koike A, Jun G, et al. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS One*, 2013;8(4):e58618.
21. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci,* 2019;26(1):1–11.
22. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*, 2014;88(4):640–51.
23. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 1992;256(5054):184–5.
24. Gandy S. The role of cerebral amyloid β accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest,* 2005;115(5):1121–9.
25. Näslund J, Schierhorn A, Hellman U, et al. Relative abundance of Alzheimer A beta amyloid peptide variants in Alzheimer disease and normal aging. *Proc Natl Acad Sci,* 1994 Aug 30;91(18):8378–82. doi.org/10.1073/pnas.91.18.8378
26. Zheng H, Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener*, 2006;1(1):1–12.
27. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*, 2011;34:185–204.
28. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators (2014). Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate

Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 2014;370(4): 322–33.
29. J.A. G, Sweet RA. (2017). Neurocognitive Disorders (Dementia). Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (Ed.), in *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia
30. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2000.
31. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 2019; 179(2):312–39.
32. Rafii MS, Taylor CS, Kim HT, et al. Neuropsychiatric symptoms and regional neocortical atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias®,* 2014;29(2):159–65.
33. Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry*, 2012;25(6):542-550
34. Campos C, Barbosa N, Rocha F,et al. Treatment of cognıtıve defıcıts ın alzheımer's dısease: A psychopharmacologıcal review, *Psychiatria Danubina*, 2016;*28*(1): 2–12.
35. McGleenon BM, Dynan KB, Passmore AP. Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol,* 1999;48(4):471.
36. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology,* 2021;190:108352. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108352
37. Vecchio I, Sorrentino L, Paoletti A, et al. The state of the art on acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *J Cent Nerv Syst Dis,* 2021;13:11795735211029112. doi:10.1177/11795735211029113
38. Miao Y, He N, Zhu J-J. History and new developments of assays for cholinesterase activity and inhibition. *Chem Rev,* 2010;110(9):5216–34.
39. Lo D, Grossberg GT. Use of memantine for the treatment of dementia. *Expert Rev Neurother [Internet],* 2011 Oct 1;11(10):1359–70. doi:10.1586/ern.11.132
40. Seltzer B. Donepezil: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol,* 2005;1(3):527–36.
41. Onor ML, Trevisiol M, Aguglia E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. *Clin Interv Aging,* 2007;2(1):17.
42. Birks JS, Evans JG. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015;(4). doi:10.1002/14651858.
43. Patel PH, Gupta V. Rivastigmine. *In: StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2022.
44. Jann MW. Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2000;20(1):1–12.
45. Williams BR, Nazarians A, Gill MA. A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor. *Clin Ther,* 2003;25(6):1634–53.
46. Yang LPH, Keating GM. Rivastigmine Transdermal Patch. *CNS Drugs*, 2007;21(11):957–65.
47. Galimberti D, Scarpini E. Old and new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.*Expert Opin Investig Drugs,* 2016;25(10):1181–7.
48. Prvulovic D, Hampel H, Pantel J. Galantamine for Alzheimer's disease. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 2010;6(3):345–54.
49. Seltzer B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease, *Clinical interventions in aging*, 2010;5:1–6.
50. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*, 2013;27(6):469–78.
51. Schmitt F, Ryan M, Cooper G. A brief review of the pharmacologic and therapeutic aspects of memantine in Alzheimer's disease. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology,* 2007 Feb 1;3(1):135–41.
52. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis*, 2017;60(2):401–25.
53. van Marum RJ. Update on the use of memantine in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2009;5:237–47.
54. Atri A. Current and future treatments in Alzheimer's disease. *Seminars in neurology*, 2019;*39*(2): 227–240;
55. Kuns B, Rosani A, Varghese D. Memantine. *StatPearls. StatPearls Publishing,* 2018.
56. Moussa CEH. Beta-secretase inhibitors in phase I and phase II clinical trials for Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs,* 2017;26(10):1131–1136.
57. Zhao J, Liu X, Xia W, et al. Targeting amyloidogenic processing of APP in Alzheimer's disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2020;13:137.
58. Imbimbo BP, Watling M. Investigational BACE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*, 2019;28(11):967–75.
59. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, et al. BACE inhibitors in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 2018;18(11):847–57.
60. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, et al. Efficacy and safety of lanabecestat for treatment of early and mild Alzheimer disease: the AMARANTH and DAYBREAK-ALZ randomized clinical trials. *JAMA neurology*, 2020;77(2):199–209.
61. Odabası MD, Kucukkılınc ZTT. Alzheimer Hastalığı Tedavisindeki Güncel Yaklaşımlar. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 41(4):266–80.
62. Hur J-Y. γ-Secretase in Alzheimer's disease. *Experimental & molecular medicine*, 2022;54(4):433–46.
63. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al.Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet. Neurology,* 2010;9(7):702–16.
64. Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of

Aβ immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*, 2005;64(9):1553–62.
65. Li Y, Liu Y, Wang Z, et al. Clinical trials of amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease: end of beginning or beginning of end? *Expert opinion on biological therapy,* 2013;13(11):1515–22.
66. Mantile F, Prisco A. Vaccination against β-Amyloid as a Strategy for the Prevention of Alzheimer's Disease. *Biology*, 2020;9(12):425.
67. Abushouk AI, Elmaraezy A, Aglan A, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC neurology,* 2017;17(1):66.
68. Plotkin SS, Cashman NR. Passive immunotherapies targeting Aβ and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease, 202*0;144:105010. doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105010
69. Haeberlein SB, Von Hehn C, Tian Y, et al. EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. *San Diego: 12th Clinical Trials on Alzheimer's Disease* (2019): 1-25.
70. Parrocha CMT, Nowick JS. Current peptide vaccine and immunotherapy approaches against Alzheimer's disease. *Peptide Science*, 2022;e24289.
71. Piton M, Hirtz C, Desmetz C, et al. Alzheimer's disease: advances in drug development. *Journal of Alzheimer's disease,* 2018;65(1):3–13.
72. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, et al. Tau-centric targets and drugs in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2016;2016:3245935. doi.org/10.1155/2016/3245935
73. Anand K, Sabbagh M. Early investigational drugs targeting tau protein for the treatment of Alzheimer's disease.*Expert opinion on investigational drugs*, 2015;24(10):1355–60.
74. Hoskin JL, Sabbagh MN, Al-Hasan Y,et al. Tau immunotherapies for Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*, 2019;28(6):545–54.