

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti memantina (Memaxa®) pri bolnikih z zmerno do hudo Alzheimerjevo boleznijo

Post-authorisation efficacy and safety study of memantine (Memaxa®) in patients with moderate to severe Alzheimer's disease

¹Mojca Muršec, ²Suzana Vozelj Škrap, ³Breda Barbič-Žagar

¹Prim. asist. Mojca Muršec, dr. med.
UKC Maribor, Oddelek za psihiatrijo

²Suzana Vozelj Škrap, mag. farm.
Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

³Breda Barbič-Žagar, dr. med.
Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

IZVLEČEK

Alzheimerjeva demenca je najpogostejša oblika demence. Na njen potek lahko vplivamo s kognitivnimi modulatorji, med katere spada tudi memantin, ki se uporablja za lajšanje simptomov v fazi zmerne do hude Alzheimerjeve bolezni. V neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti memantina (Memaxa®) je bilo vključenih 177 bolnic in bolnikov, starih 79 ± 9 let. Učinkovitost zdravljenja sta ocenjevala zdravnik in bolnik oz. njegov skrbnik. Zadovoljstvo zdravnikov in bolnikov oz. njihovih skrbnikov se je od prvega meseca spremljanja povečevalo. Na koncu spremljanja je bilo 84,1% zdravnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih. Zadovoljstvo z zdravljenjem z memantinom se je med spremljanjem povečevalo na več področjih: glede delovanja na vedenjske in psihične simptome, bolnikove kognitivne sposobnosti in sposobnosti za opravljanje vsakodnevnih opravil. Prav tako se je povečevalo zadovoljstvo bolnikov oz. njihovih skrbnikov, saj jih je bilo 74,9% zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih. Kar pri 95% bolnikov je bil končni odmerek 20 mg memantina na dan. Bolniki, ki so se zdravili z memantinom, so sočasno jemali tudi druga zdravila za zdravljenje bolezni osrednjega živčevja, največkrat antidepresive in antipsihotike. Zdravljenje z memantinom so bolniki dobro prenašali, saj jih 81% med spremljanjem ni imelo nobenega neželenega učinka. Na podlagi rezultatov lahko potrdimo, da je Memaxa® učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje zmerne do hude Alzheimerjeve bolezni.

Ključne besede: Alzheimerjeva bolezen, zdravljenje, učinkovitost, varnost, memantin

ABSTRACT

Alzheimer's dementia is the most common type of dementia. Its course can be positively influenced by cognitive modulators such as memantine, which is used for alleviation of symptoms in moderate to severe dementia. The reported non-interventional study of the safety and efficacy of memantine (Memaxa®) included 177 patients aged 79 ± 9 years. The efficacy of the treatment was assessed both by the physicians and by the patients or caregivers. Satisfaction of physicians and patients or caregivers with the therapy was increasing during the study period. At the end of the study, 84.1% of the physicians were satisfied or very satisfied with the treatment. An increase in the satisfaction with memantine therapy was observed in several areas, including the effect of therapy on behavioural and psychological symptoms, patients' ability to perform activities of daily living and cognitive performance. Similar increase in satisfaction was also found in the patients' or caregivers' assessments of the therapy, which showed that 74.9% of them were satisfied or very satisfied. In as many as 95% of the patients, 20 mg of memantine was the final daily dose. The most common concomitant medications used by patients on memantine therapy were antidepressants and antipsychotics (among medicines for the treatment of other central nervous system disorders). Patients tolerated the treatment with memantine very well. 81% of patients were without adverse events. The results of the study have demonstrated that Memaxa® is an effective and safe medicine for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, treatment, efficacy, safety, memantine

Uvod

Alzheimerjeva bolezen (AB) je najpogostejši vzrok demence, saj jo ima okoli 60% vseh bolnikov z demenco. Večinoma prizadene starejše, saj zanjo zbolijo od 5 do 10% starejših od 65 let. S starostjo se tako hitro povečuje delež bolnikov z demenco. Pri starosti med 80 in 90 let je pojavnost demence od 20- do 45-odstotna, vsake tri sekunde pa se pojavi nov bolnik z AB. (1, 2) Na potek bolezni lahko vplivamo s kognitivnimi modulatorji. Za zdravljenje posledic AB se uporabljajo štiri učinkovine: donepe-

zil, rivastigmin, galantamin in memantin. Memantin spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antagonisti receptorjev N-metil-D-aspartata (NMDA). Deluje na receptorje NMDA in tako izboljša prenos živčnih signalov in spomina. Po priporočilih evropskih smernic se memantin uporablja za zdravljenje posledic zmerne do hude AB. (3, 4)

V neintervencijskem spremljanju so spremljali učinkovitost in varnost memantina pri zdravljenju bolnikov z zmerno do hudo AB.

Metode

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti memantina (Memaxa®) pri bolnikih z zmerno do hudo AB je potekalo v Sloveniji od junija do decembra 2013. Vključeni so bili bolniki obeh spolov, starejši od 18 let, z zmerno do hudo AB. Število obiskov bolnikov je bilo določeno po klinični presoji zdravnika: prvi obisk je bil ob vključitvi bolnika v spremljanje, drugi in tretji obisk sta bila kontrolna (drugi po enem mesecu zdravljenja, tretji po dveh mesecih), četrti obisk pa je bil po treh mesecih. V prvem mesecu zdravljenja je potekala titracija odmerka memantina, zato so v prvih treh tednih pri večini bolnikov postopno povečevali odmerek, in sicer po 5 mg na teden do vzdrževalnega odmerka. (5, 6)

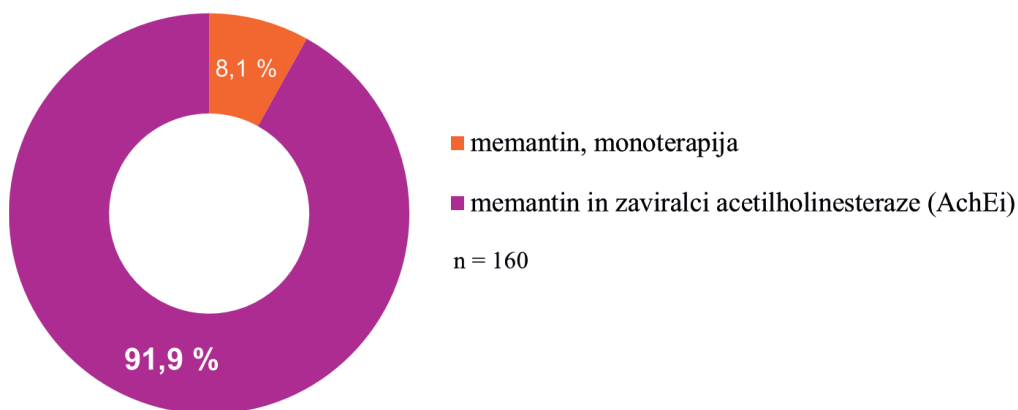
Rezultati

V statistično analizo je bilo vključenih 177 bolnic in bolnikov, starih 79 ± 9 let. Moških je bilo 61 (34%), žensk pa 115 (65%). Pred uvedbo memantina se 115 bolnikov (65%) ni zdravilo zaradi AB, 62 bolnikov (35%) pa je zdravila za zdravljenje AB že jemalo. Z donepezilom se je predhodno zdravilo 11,9% bol-

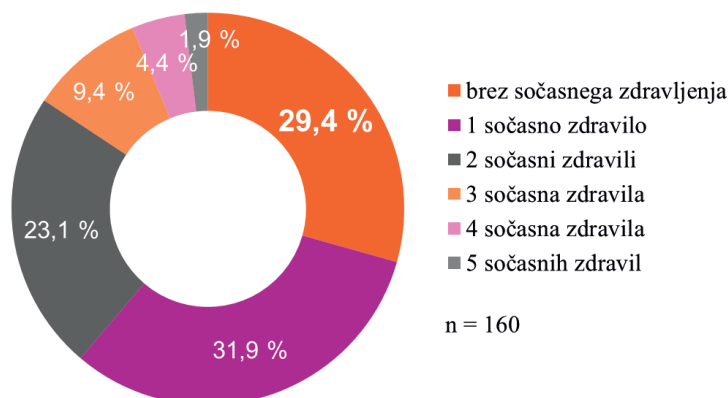
nikov, z rivastigminom (transdermalni obliži) 10,2%, z galantaminom 6,8%, z rivastigminom (v kapsulah) 3,4% in z memantinom 3,4% bolnikov.

Na prvem obisku ob vključitvi v spremljanje 160 bolnikov (90%) ni potrebovalo dodatne terapije za zdravljenje AB, 17 bolnikom (9,6%) pa je bila uvedena. Med bolniki, ki so dodatno terapijo potrebovali, je 8 bolnikov (50%) jemalo rivastigmin (transdermalni obliž), 5 bolnikov (31,2%) galantamin in 3 bolniki (18,8%) donepezil. Po treh mesecih zdravljenja z memantinom se je število bolnikov, ki so se sočasno zdravili zaradi AB, zmanjšalo na 13 (8,1%) (slika 1). Od tega se je 7 bolnikov (53,8%) zdravilo z rivastigminom (transdermalni obliž), 3 bolniki (23,1%) so jemali donepezil in 3 bolniki (23,1%) galantamin. Vsi so jemali le eno dodatno zdravilo za zdravljenje AB.

Ob vključitvi v neintervencijsko spremljanje je 120 bolnikov od 177 (67,8%) jemalo vsaj eno zdravilo za zdravljenje drugih bolezni osrednjega živčevja. Najpogosteje so jemali antidepresive (35,5%) in antipsihotike (32%). S hipnotiki in sedativi se je sočasno zdravilo 14,3% bolnikov, z anksiolitiki 9,5%, antiepileptiki 5,2% in antiparkinsoniki 3,5% bolnikov. Po treh mese-



Slika 1. Po treh mesecih zdravljenja zmerne do hude AB z memantinom kar 92% bolnikov ni potrebovalo dodatne antidepresivne terapije.



Slika 2. Po treh mesecih zdravljenja z memantinom je bilo 29,4% bolnikov brez dodatnih zdravil za zdravljenje drugih bolezni osrednjega živčevja, 70,6% bolnikov pa je jemalo vsaj eno takšno zdravilo.

cih zdravljenja, na četrtem obisku, je 113 bolnikov od 160 (70,6%) jemalo vsaj eno zdravilo za zdravljenje drugih bolezni osrednjega živčevja (slika 2). Najpogostejše so jemali antidepresive (34,7%) in antipsihotike (33,8%), hipnotike in sedative (14,1%), anksiolitike (8%), antiepileptike (5,6%) in antiparkinsonike (3,8%). Po treh mesecih zdravljenja je bila terapija sočasnega zdravljenja zelo podobna začetni. Sočasno sta bila najpogostejše predpisana antidepresiva sertralin in escitalopram, med antipsihotiki pa kvetiapin.

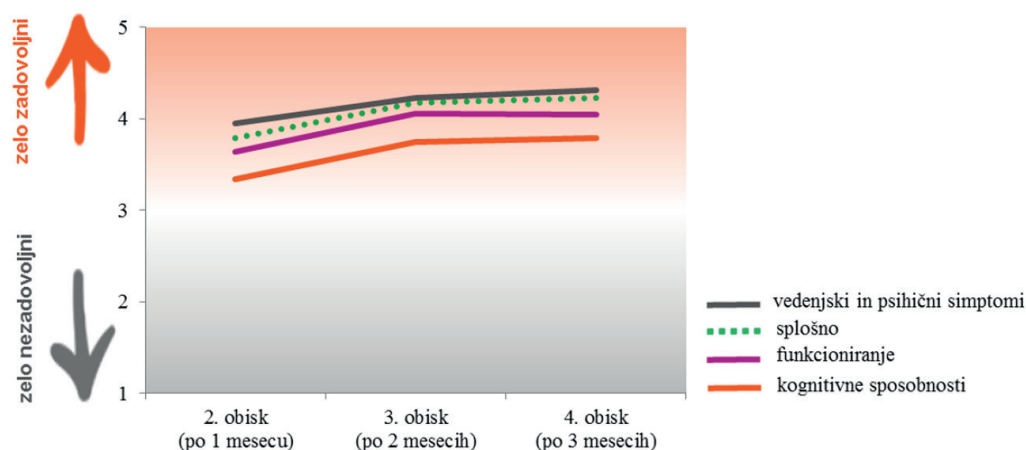
Učinkovitost zdravljenja sta ocenjevala zdravnik in bolnik oz. skrbnik. Zdravnik je poleg splošne ocene o zadovoljstvu ocenil tudi zadovoljstvo z delovanjem memantina na vedenjske in psihične simptome, bolnikove kognitivne sposobnosti in sposobnosti za opravljanje vsakodnevnih opravil. Učinkovitost zdravila Memaxa® je vrednotil z ocenami od 1 (zelo nezadovoljen) do 5 (zelo zadovoljen). Splošna ocena zdravnikovega zadovoljstva se je izboljševala od prvega meseca zdravljenja dalje (slika 3). Po prvem mesecu, na drugem obisku, je bila povprečna ocena 3,79 (s 3 je zadovoljstvo ocenilo 38,1% zdravnikov, s 4 ga je ocenilo 36,8%, s 5 pa 22,6%), na tretjem obisku 4,17 (3 – 6,7%, 4 – 50%, 5 – 33,3%) in po treh mesecih, na zadnjem obisku, 4,23 (3 – 16,9%, 4 – 43,1%, 5 – 40%). Ob koncu spremljanja je bilo 84,1% zdravnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih. Ocenili so, da memantin najbolj vpliva na vedenjske in psihične simptome. Na zadnjem obisku je bila povprečna ocena pri tem parametru 4,31 (3 – 16,3%, 4 – 31,3%, 5 – 50,6%). Povprečna ocena zadovoljstva z delovanjem na bolnikovo sposobnost za opravljanje vsakodnevnih opravil je bila na

zadnjem obisku 4,04 (3 – 21,3%, 4 – 40,6%, 5 – 34,4%). Povprečna ocena zadovoljstva z delovanjem na kognitivne sposobnosti pa je bila na zadnjem obisku 3,79 (3 – 32,5%, 4 – 38,1%, 5 – 23,1%).

Tudi bolniki oz. skrbniki so učinkovitost zdravila Memaxa® vrednotili z ocenami od 1 (zelo nezadovoljen) do 5 (zelo zadovoljen). Splošna ocena njihovega zadovoljstva se je izboljševala od drugega obiska dalje. Na drugem obisku je bila povprečna ocena 3,75 (s 3 je zadovoljstvo ocenilo 39,6% bolnikov oz. skrbnikov, s 4 ga je ocenilo 29,9%, s 5 pa 25,3%), na tretjem in na četrtem obisku pa 4,09. Na zadnjem obisku je zadovoljstvo z oceno 3 ocenilo 22,6% bolnikov oz. skrbnikov, s 4 ga je ocenilo 38,4%, s 5 pa 36,5%. Ob koncu spremljanja je bilo 74,9% bolnikov oz. njihovih skrbnikov zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih z zdravljenjem.

V prvem mesecu zdravljenja so bolnikom prilagajali odmerek. 172 bolnikov (97,2%) je zdravljenje začelo z odmerkom po 5 mg, 1 bolnik je zdravljenje začel z odmerkom po 10 mg, 5 bolnikov pa z odmerkom po 15 mg. Po treh mesecih zdravljenja je kar 95% bolnikov jemalo največji odmerek memantina, 20 mg na dan, povprečni odmerek pa je znašal 19,5 mg na dan.

Zdravljenje z memantinom so bolniki dobro prenašali, saj 141 bolnikov (81%) ni imelo nobenih neželenih učinkov (slika 4). Vsaj en neželeni učinek, povezan z memantinom, se je pojavil pri 33 bolnikih, tj. pri 19% vseh bolnikov. Najpogostejši vzročno povezani neželeni učinek je bil glavobol, ki se je pojavil pri 13 bolnikih (7,5%). Sledili sta mu zaspanost pri 11 bolnikih (6,3%) in omotica pri 9 (5,2%).



Pri vseh ocenah učinkovitosti je bil 95-odstotni interval zaupanja znotraj intervala vrednosti, ki se je od povprečne vrednosti razlikoval za največ $\pm 0,15$; $p < 0,0001$.

Slika 3. Učinkovitost zdravljenja se je po mnenju zdravnikov izboljševala od prvega meseca zdravljenja dalje. Splošna ocena zdravnikovega zadovoljstva je po treh mesecih zdravljenja z memantinom znašala 4,23, zdravniki pa so ocenili, da memantin najbolj vpliva na vedenjske in psihične simptome.

Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje končano samo pri 1 bolniku (0,6%). Brez posledic je potekalo zdravljenje 25 bolnikov (14,4%), pri 5 bolnikih (2,9%) je bilo potrebno simptomatsko zdravljenje, 2 bolnika (1,2%) pa so odmerki zmanjšali. (5, 6)

Razprava

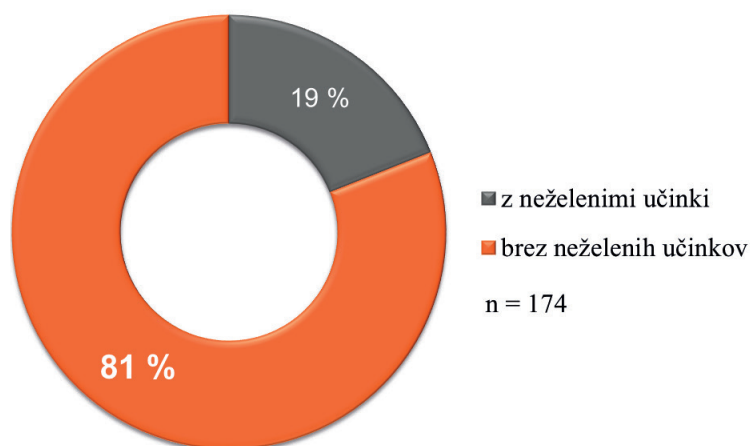
Demenca prizadene kognitivne sposobnosti, sposobnost za opravljanje vsakodnevnih opravil, vpliva na vedenjske in psihične simptome ter predstavlja breme tako za bolnika kot za njegovega skrbnika. Zdravljenje AB je simptomatsko, opisani fenotip pa je primarni cilj zdravljenja. (7) V neintervencijskem spremljanju z memantinom so pri bolnikih z zmerno do hudo AB spremljali učinkovitost in varnost memantina. Že v prvem mesecu po uvedbi memantina se je zadovoljstvo z zdravljenjem po oceni zdravnika pokazalo na več področjih: pri izboljšanju kognitivnih sposobnosti, funkcioniranju ter vedenjskih in psihičnih simptomih. Po štirih mesecih zdravljenja, ob koncu spremljanja, je bilo 84,1% zdravnikov z zdravljenjem zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih. Ocenili so, da memantin najbolj vpliva na vedenjske in psihične simptome. Z zdravljenjem je bilo prav tako zadovoljnih oz. zelo zadovoljnih 74,9% bolnikov in njihovih skrbnikov. Bolniki so zdravljenje z memantinom dobro prenašali.

V Sloveniji so leta 2013 izvedli tudi epidemiološko raziskavo, v katero je bilo vključenih 75 bolnikov z AB. Njeni izvlečki z rezultati neintervencijskega spremljanja učinkovitosti in varnosti sovpadajo v treh dejavnikih: navade zdravljenja, odmerki memantina in sočasno zdravljenje bolnikov z AB. Ob vključitvi

v neintervencijsko spremljanje je bilo v zmerni fazi AB nezdravljenih 63,5% bolnikov; podobno kot v epidemiološki raziskavi (65%), iz česar sklepamo, da so bolniki z AB pozno odkriti. V obeh raziskavah se je večina bolnikov (95% v neintervencijskem spremljanju učinkovitosti in varnosti in 88% v epidemiološki raziskavi) ob koncu spremljanja zdravila z 20 mg memantina na dan. Tudi rezultati drugih raziskav so pokazali, da je 20 mg memantina na dan ciljni odmerek. (8, 11–14) V epidemiološki raziskavi so ugotovili, da se zdravniki, ki se odločijo za zdravljenje z odmerkom po 20 mg, pri 95,5% bolnikov odločijo za zdravljenje z eno tableto na dan. Z odmerjanjem enkrat na dan se zmanjša obremenitev skrbnikov in izboljša sodelovanje bolnikov pri zdravljenju. V neodvisni študiji, v kateri so raziskovali načine uporabe zdravil pri bolnikih z demenco, so ugotovili, da so enostavnejši načini boljši. (15) V obeh raziskavah zdravljenja z memantinom se je pokazalo, da bolniki z AB (68–85%) sočasno jemljejo tudi veliko drugih zdravil za zdravljenje bolezni osrednjega živčevja. (5, 6) Verjetnost interakcij memantina z drugimi zdravili je majhna, zato je memantin še posebej primerna izbira za zdravljenje AB pri teh bolnikih. (16)

Zaključek

Na podlagi rezultatov neintervencijskega spremljanja lahko zaključimo, da z zdravilom Memaxa® učinkovito in varno zdravimo posledice zmerne do hude Alzheimerjeve bolezni. Učinkovito in varno zdravljenje pa tako po oceni zdravnikov kot po mnenju bolnikov in njihovih skrbnikov pripomore k večjemu zadovoljstvu.



Slika 4. Zdravljenje z memantinom so bolniki dobro prenašali, saj jih 81% ni imelo nobenih neželenih učinkov.

Literatura

1. Spominčica. Alzheimer Slovenija [Internet]. [cited 2016 Feb 3]. Available from: http://www.spomincica.si/?page_id=172
2. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia, An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
3. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007 Jan;14(1):e1-26.
4. Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. *Age Ageing*. 2014 Oct 22;afu143.
5. Post-authorization safety and efficacy study of memantine (Memaxa®) in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Final report. Data on file, Krka, d. d., Novo mesto, 2015.
6. Epidemiological study about use of memantine in Slovenian patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Final report. Data on file, Krka, d. d., Novo mesto, 2013.
7. WHO | Dementia [Internet]. WHO. 2016 [cited 2016 May 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
8. Winblad B, Jones RW, Wirth Y et al. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 20–7.
9. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 227–32.
10. Rive B, Verdelletto M, Damier FD et al. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 458–64.
11. Reisberg B, Doody R, Stöffler A et al. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–41.
12. Reisberg B, Doody R, Stöffler A et al. A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 49–54.
13. Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 459–64.
14. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Henrik L. Memantine for Agitation/Aggression and Psychosis in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease: A Pooled Analysis of 3 Studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(3): 341–8.
15. Bassil N, Grossberg GT. Novel Regimens and Delivery Systems in the Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease. *CNS Drugs* 2009; 23 (4): 293–307.
16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Memaxa®.