

POROČILO IZ RAZISKAVE EXPAND

Prof.dr.Rok Tavčar, dr.med.

Jožica Gamse, dr.med

Med junijem 2005 in marcem 2006 smo v slovenskem prostoru z zdravilom rivastigmin (Exelon) izvajali opazovalno, prospektivno, neintervencijsko, multicentrično raziskavo EXPAND, v kateri je sodelovalo 63 zdravnikov psihiatrov in nevrologov, ki so vključili 419 bolnikov z Alzheimerjevo demenco (AD) začetne in napredovale stopnje. V raziskavo so bili vključeni tako bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralcem acetiholinesteraze (AChE), kot bolniki, ki so predhodno prenehali z jemanjem zaviralca AChE zaradi neprenašanja ali neučinkovitosti. V trimesečnem obdobju opazovanja smo pri teh bolnikih z vprašalnikom spremljali spremembe v vsakodnevnih aktivnostih, orientaciji, spominu in socialnem udejstvovanju. Prav tako smo v obdobju trajanja raziskave beležili pojav neželenih učinkov, ki jih povzroča rivastigmin. K raziskavi je podala soglasje tudi Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije.

V raziskavo je bilo vključenih 419 bolnikov, od tega 142 moških (34,0 %) in 276 žensk (66,0 %), pri enem bolniku pa spol ni bil označen. Struktura po spolu se je razlikovala med skupinama in sicer je bilo v skupini PNZ 10 (20,0 %) moških in 40 (80,0 %) žensk, med DR pa 132 (35,9 %) moških in 236 (64,1 %) žensk ($c^2=4,94$, $p<0,05$). Povprečna starost preiskovancev je bila 75,1 (SD=9,06) let in se je med spoloma statistično značilno razlikovala 71,8 (SD=9,50) let pri moških in 76,8 (SD=8,36) let pri ženskah. Bolezen je povprečno trajala 1,86 (SD=1,28) let ($n=98$). Bolnikovi skrbniki so bili: soprog ($n=101$ (25,1 %)), roditelj ($n=3$ (0,7 %)), otroci ($n=140$ (34,7 %)) ali drugi ($n=147$ (36,5 %)), pri 12 bolnikih različne kombinacije zgoraj navedenih skrbnikov, pri 16 bolnikih podatki ni bil označen.

Tabela 1: Razlogi za začetek zdravljenja z rivastigminom

nov bolnik z AB, še nezdravljen	n= 304	(77,6 %)
zgodnje opazne spremembe (opomba skrbnika)	n=12	(3,1 %)
močne interakcije z drugimi zdravili	n=0	
premajhna učinkovitost prejšnjega zdravljenja	n=50	(12,8 %)
neprenašanje prejšnjega zdravljenja	n=11	(2,8 %)
nov bolnik + zgodnje opazne spremembe	n=9	(2,3 %)
druge kombinacije razlogov	n=4	(1,2 %)

V spodnjih tabelah so podane ocene disfunkcij pri **celotni skupini bolnikov** (tabela 2), ki so bili zdravljeni z rivastigminom ter pri skupini bolnikov s **predhodno neučinkovitim zdravljenjem (PNZ)** (tabela 3). Za oceno je bila uporabljena lestvica od 0 (nikoli, bolnik nima nikoli težav na tem področju) do 4 (vedno, bolnik ima mnogo težav in potrebuje stalno pomoč pri premagovanju le-teh). Podane so povprečne vrednosti ocen, t-test za parne vzorce ter statistična značilnost (p).

Tabela 2: Ocena disfunkcij pri celotni skupini

CELOTNA SKUPINA				
Vsakodnevne aktivnosti				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
potrebuje pomoč pri ravnanju z denarjem	2,28	2,05	7,00	<0,0001
potrebuje pomoč pri kopanju	1,74	1,55	5,86	<0,0001
se neprimerno oblači (npr. poleti nosi plašč)	1,15	0,95	6,25	<0,0001
potrebuje pomoč pri oblačenju	1,41	1,13	8,37	<0,0001
izpušča obroke / ne je	1,29	0,90	9,90	<0,0001
potrebuje pomoč pri hoji	0,92	0,76	4,60	<0,0001
ne obvlada čistoče pri iztrebljanju	1,07	0,87	5,62	<0,0001
Orientacija				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
se izgubi v soseski	1,66	1,39	8,69	<0,0001
ima težave pri pogovorih o aktualnih zadevah	2,41	1,95	12,74	<0,0001
pri razgovoru z drugimi se hitro zmede	2,19	1,69	14,16	<0,0001
je zbeغان v novih prostorih	2,22	1,77	12,54	<0,0001
potrebuje pomoč pri odčitavanju ure	1,51	1,31	5,44	<0,0001
potrebuje pomoč pri pomnjenju datumov	2,61	2,23	10,89	<0,0001
Spomin				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
ima probleme s pomnjenjem	2,94	2,48	14,97	<0,0001
potrebuje pomoč pri spominjanju na pretekle dogodke	2,00	1,66	9,35	<0,0001
pozablja imena ljudi	2,52	2,16	11,01	<0,0001
pozablja na zmenke	2,58	2,17	11,85	<0,0001
izgublja stvari	2,35	1,83	13,67	<0,0001
Socialno udejstvovanje				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
preneha vzdrževati običajne stike z družino	1,71	1,25	11,90	<0,0001
potrebuje pomoč pri komuniciranju	1,79	1,39	12,16	<0,0001
izstopanje iz vsebine pogovora	2,00	1,55	11,37	<0,0001
preneha tvoriti pravilne stavke	1,30	1,03	8,31	<0,0001
premalo govori	1,59	1,15	10,88	<0,0001

Tabela 3: Ocena disfunkcij pri skupini bolnikov s predhodno neučinkovitim zdravljenjem (PNZ)

PREDHODNO NEUČINKOVITO ZDRAVLJENJE				
Vsakodnevne aktivnosti				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
potrebuje pomoč pri ravnanju z denarjem	2,78	2,54	2,87	<0,001
potrebuje pomoč pri kopanju	2,22	1,96	2,54	<0,05
se neprimerno oblači (npr. poleti nosi plašč)	1,68	1,30	3,14	<0,01
potrebuje pomoč pri oblačenju	1,90	1,52	2,90	<0,01
izpušča obroke / ne je	1,78	1,28	3,79	<0,001
potrebuje pomoč pri hoji	1,26	1,10	1,47	>0,05
ne obvlada čistoče pri iztrebljanju	1,38	1,18	1,87	>0,05
Orientacija				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
se izgubi v soseski	2,16	1,84	2,94	<0,01
ima težave pri pogovorih o aktualnih zadevah	3,00	2,48	4,51	<0,0001
pri razgovoru z drugimi se hitro zmede	2,62	2,08	5,20	<0,0001
je zbeigan v novih prostorih	2,44	2,12	2,60	<0,05
potrebuje pomoč pri odčitavanju ure	2,06	1,80	1,69	>0,05
potrebuje pomoč pri pomnjenju datumov	2,90	2,52	3,14	<0,01
Spomin				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
ima probleme s pomnjenjem	3,18	2,74	5,08	<0,0001
potrebuje pomoč pri spominjanju na pretekle dogodke	2,26	1,85	3,75	<0,001
pozablja imena ljudi	2,73	2,40	3,31	<0,01
pozablja na zmenke	2,76	2,40	3,39	<0,01
izgublja stvari	2,48	2,12	3,17	<0,01
Socialno udejstvovanje				
disfunkcija	prvi obisk	drugi obisk	T	p
preneha vzdrževati običajne stike z družino	2,16	1,54	4,99	<0,0001
potrebuje pomoč pri komuniciranju	2,28	1,70	6,39	<0,0001
izstopanje iz vsebine pogovora	2,52	2,00	4,38	<0,001
preneha tvoriti pravilne stavke	1,64	1,36	2,71	<0,01
premalo govori	1,84	1,38	3,27	<0,01

Izmed 419 sodelujočih bolnikov je zaradi neželenih dogodkov z zdravljenjem prenehalo 5 bolnikov. Zabeležili smo 16 manj pomembnih (večinoma blagi in prehodni: slabost, GIT težave, vrtoglavica, glavobol) in 2 resna neželena dogodka (pri 1 bolniku povezava ni bila verjetna, pri drugem je prišlo do pojava halucinacij, ki so po prenehanju zdravljenja izzvenele).

Iz podatka o starosti ter povprečnem trajanju bolezni (manj kot 3 leta) je moč sklepati, da gre pri večini bolnikov za AD s poznim začetkom (po 65. letu). Glede na starost je pričakovan tudi podatek o skrbniku, kar so bili večinoma bolnikovi otroci, soproga/ oziroma druge osebe. Štiri desetine bolnikov predhodno ni bilo zdravljenih, ostali pa so prejeli različne zaviralce AchE. Ti podatki se izražajo tudi v prevladujočem razlogu za začetek zdravljenja ali za prehod na rivastigmin, kjer so večinoma bili predhodno nezdravljeni bolniki. Od tistih, ki so bili predhodno že zdravljeni, pa je bil prevladujoči razlog v premajhni učinkovitosti prejšnjega zdravila. Pri nobenem bolniku ni bila interakcija prejšnjega zdravila z drugimi zdravili razlog za zamenjavo.

Pri oceni disfunkcij je bila med vsakodnevnimi aktivnostmi najbolj izražena težava pri ravnanju z denarjem, pri orientaciji pa je bila daleč najbolj izražena težava pri pomnjenju datumov. Glede na glavne znake AD je bila pričakovana vodilna težava s pomnjenjem, pri socialnem udejstvovanju pa je bilo najbolj izraženo izstopanje iz vsebine pogovora. Prav vse disfunkcije so se, ne glede na njihovo izraženost ob prvem pregledu, statistično značilno izboljšale ob drugem pregledu, kar kaže na visoko učinkovitost zdravljenja z rivastigminom. Spodbudno je tudi, da je povprečni dnevni odmerek rivastigmina dosegel 8,06 mg/dan (SD=2,54), kar je v skladu s priporočilom o učinkovitem odmerku rivastigmina, ki znaša 6-12 mg/dan.

Bolniki s predhodno neučinkovitim zdravljenjem so bili v primerjavi z drugimi bolniki v povprečju bolj ovirani v vsakodnevnih aktivnostih, orientaciji ter socialnem udejstvovanju, manj pa je bilo razlik glede spomina. Ti podatki lahko kažejo na huje izraženo (bolj napredovalo) bolezen v skupini s predhodno neučinkovitim zdravljenjem (PNZ), čeprav se označeno trajanje bolezni med skupinama sicer ni statistično značilno razlikovalo (obstajala pa je numerična razlika). Kljub temu pa je zdravljenje z rivastigminom tudi pri teh bolnikih povzročilo izboljšanje stanja pri večini raziskovanih parametrov. Ob tem velja poudariti, da so bolniki v skupini PNZ prejeli višji odmerek rivastigmina (8,86 mg/dan, SD=2,61) kot drugi bolniki, kar gre najverjetneje prav tako na račun bolj izražene bolezni v prvi skupini.

Pričujoča raziskava je potrdila visoko učinkovitost, varnost in dobro prenosljivost rivastigmina (Exelon) v populaciji slovenskih bolnikov z AD. Uvedba zdravljenja z rivastigminom se je izkazala za uspešno, ne samo pri bolnikih z blago do zmerno AD brez predhodnega zdravljenja, ampak tudi pri tistih, kjer prejšnje zdravljenje z inhibitorjem AchE ni bilo uspešno.