

Nöroloji Uzmanı

Doç. Dr. Tamer YAZAR





The funny, touching and totally irresistible story  
of a working relationship that became a  
25-year friendship.

MORGAN  
FREEMAN

JESSICA  
TANDY

DAN  
AYKROYD

# DRIVING MISS DAISY

The Comedy That Won A Pulitzer Prize.

WARNER BROS. PRESENTS  
A ZANUCK COMPANY PRODUCTION MORGAN FREEMAN JESSICA TANDY DAN AYKROYD  
"DRIVING MISS DAISY" PATTI LUPONE ESTHER ROULE MUSIC BY JAKE EBERTS COSTUME DESIGNER MARK WARNER EDITOR BRUNO RUBIO EXECUTIVE PRODUCERS PETER JAMES A.C.S.  
PRODUCED BY HANS ZIMMER DIRECTED BY DAVID BROWN EXECUTIVE PRODUCERS ALFRED LHRY PRODUCED BY RICHARD D. ZANUCK AND LILLI FIN ZANUCK WRITTEN BY BRUCE BERESFORD  
CASTING BY JAMES W. WOODS  
COURTESY OF THE NATIONAL ARCHIVES  
DOLBY DIGITAL  
WARNER BROS. PICTURES  
A WARNER BROS. COMPANY  
© 1999 WARNER BROS. PICTURES  
ALL RIGHTS RESERVED  
WARNER BROS. PICTURES PRESENTS  
A ZANUCK COMPANY PRODUCTION  
MORGAN FREEMAN JESSICA TANDY DAN AYKROYD  
"DRIVING MISS DAISY" PATTI LUPONE ESTHER ROULE  
MUSIC BY JAKE EBERTS COSTUME DESIGNER MARK WARNER  
EDITOR BRUNO RUBIO EXECUTIVE PRODUCERS PETER JAMES A.C.S.  
PRODUCED BY HANS ZIMMER DIRECTED BY DAVID BROWN  
EXECUTIVE PRODUCERS ALFRED LHRY PRODUCED BY RICHARD D. ZANUCK  
AND LILLI FIN ZANUCK WRITTEN BY BRUCE BERESFORD  
CASTING BY JAMES W. WOODS  
COURTESY OF THE NATIONAL ARCHIVES  
DOLBY DIGITAL  
WARNER BROS. PICTURES  
A WARNER BROS. COMPANY  
© 1999 WARNER BROS. PICTURES  
ALL RIGHTS RESERVED

## ÖZETİ

- Gösterime girdiği tarihten itibaren 27. Ocak 1999
- Yönetmen: Bruce Beresford
- Aldığı ödüller: En İyi Kadın Oyuncu Oscar'ı, En İyi Film Oscar'ı
- Oyuncu: Alfred Ubray







# ALZHEIMER HASTALIĞI TEDAVİSİ

- Alzheimer hastalığı (AH),
  - Yaşlı yetişkinleri etkileyen
  - Demansın en yaygın nedeni olan,
  - Nedeni ve patogenezi belirsiz nörodejeneratif bir hastalık
  - En önemli ve sıklıkla en erken klinik belirtisi seçici hafıza bozukluğu
  - Bazı semptomları iyileştirebilecek tedaviler olsa da, halen etkili tedavi mevcut değil/hastalık ilerleyici
  - Kolinesteraz inhibitörleri ve memantin, demanslı hastalarda biliş ve genel işlevsellik için şu anda mevcut olan tek semptomatik ilaçlardır





- Kolinesteraz İnhibitorleri
- Memantin
- Anti-amiloid Tedavi
- Antioksidanlar
- Yararı Kanıtlanmamış Tedaviler



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Kolinesteraz inhibitörleri, demans hastalarında Meynert bazalis çekirdeğindeki nöronların kaybindan kaynaklanan asetilkolin eksikliğini ve bunun projeksiyonlarını hedef alır.
- AH hastalarında serebral kolin asetiltransferaz azalmıştır, bu da asetilkolin sentezinde azalmaya ve kortikal kolinerjik fonksiyonun bozulmasına yol açmaktadır.
- Kolinesteraz inhibitörleri,
  - donepezil , rivastigmin ve galantamin
  - sinaptik yarıktaki kolinesterazı inhibe ederek kolinerjik iletimi artırır
  - Alzheimer hastalarında orta düzeyde semptomatik fayda sağlar.



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Donepezil , günde bir kez tablet ve günde bir kez dil altı tablet olarak mevcuttur
- Galantamin , günde iki kez tablet veya çözelti olarak ve günde bir kez uzatılmış salımlı kapsül olarak mevcuttur
- Rivastigmin , günde iki kez kapsül, günde iki kez solüsyon (bazı bölgelerde) ve 24 saatlik transdermal yama olarak mevcuttur



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Hepsi plaseboyla karşılaştırıldığında etkinlik göstermiştir sınırlı sayıda doğrudan karşılaştırma, üç ilaç arasında etkinlik veya tolere edilebilirlik açısından büyük farklılıklar olmadığını göstermiştir
- Bu nedenle bir ajanın seçimi büyük ölçüde kullanım kolaylığı, bireysel hasta tolere edilebilirliği, maliyet ve klinisyen ve hasta tercihinine dayanmaktadır
  - Bullock R ve ark, 2005-Campbell NL ve ark, 2017-Cui CC ve ark, 2019



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Kontrendikasyonlar ve önlemler
  - Kolinesteraz inhibitörleri vagal tonusu artırır ve senkop, düşme ve kırık riski nedeniyle başlangıçta bradikardisi veya bilinen kardiyak ileti hastalığı (örn. hasta sinüs sendromu, kalp bloğu) olan hastalarda kontrendikedir.
  - Üç ilaçtan herhangi biri bradikardiyi indükleyen veya atriyoventriküler (AV) düğüm iletimini değiştiren ilaçlarla (örn. beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, lakosamid ) kombinasyon halinde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır .
  - Galantamin, son dönem böbrek hastalığı veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır
  - Rivastigmin bandı, karaciğer yetmezliği ve düşük vücut ağırlığı için doz ayarlaması gerektirir.



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Donepezil,
  - Halen kullanımda olan en eski kolinesteraz inhibitörüdür ve günde bir kez dozajı ve kullanım kolaylığı nedeniyle bu sınıfta tercih edilen ve yaygın olarak reçete edilen bir ilaç olmaya devam etmektedir.
  - Önerilen başlangıç dozu günde 5 mg olup, dört ila altı hafta sonra günde 10 mg'a çıkar.
  - Canlı rüyalar veya kabuslarla ilişkili olabileceğinden, uyku bozukluklarını önlemek için genellikle sabah verilir (bulantı meydana gelirse gece dozu düşünülebilir)
  - 23 mg'lık bir donepeziltableti mevcuttur, ancak kanıtlar daha yüksek dozun klinik olarak önemli bir avantajı olmadığını ve yan etki sıklığını artırdığını göstermekte
  - Gastrointestinal semptomlar (mide rahatsızlığı, bulantı, ishal, anoreksi), uzun süreli donepezil kullanımında en sık görülen yan etkilerdir ve hastaların yaklaşık yüzde 20-30'unda meydana gelir
  - Semptomatik bradikardi meydana gelebilir/kolinerjik toksisiteyle de ilişkilidir
  - Nadir rabdomiyoliz ve/veya nöroleptik malign sendrom vakaları rapor edilmiştir
  - Böbrek veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.
    - Farlow MR ve ark, 2010-Doodly RS ve ark, 2001-Mohs RC ve ark, 2001



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

## ■ Galantamin

- Günde iki kez tablet veya solüsyon olarak ve günde bir kez uzatılmış salımlı kapsül olarak mevcuttur.
- Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 8 mg/4 hafta sonra günde bir kez 16 mg'a daha sonra günde bir kez 24 mg'lık hedef idame dozuna çıkılır.
- Gastrointestinal semptomlar (mide bulantısı, kusma, ishal, anoreksi, kilo kaybı) en sık görülen yan etkiler ve galantamin kullanımında donepezilden daha sıktır. Bulantı riskini azaltmak için galantamin yemeklerle birlikte verilmelidir.
- Son dönem böbrek hastalığı veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Orta derecede böbrek (kreatinin klerensi 9 ila 59 mL/dakika) veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda maksimum 12 mg'lık doz tavsiye edilir.
- Galantamin kullanımı, hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

## ■ Rivastigmin

- Oral ve transdermal formülasyonlarda mevcuttur. Transdermal form oral forma daha iyi tolere edilebilirliğe ve benzer etkinliğe sahip olduğundan tercih
- Transdermal patch üç doz: 4,6/9,5 ve 13,3 mg/24 saat.
- Önerilen 4,6 mg/24 saatlik başlangıç dozu her dört haftada bir artış
- Ciltte tahrişe neden olabilir ve uygulama bölgeleri değiştirilmeli
- Transdermal bant, hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda yalnızca en düşük dozda (4,6 mg/24 saat) kullanılmalıdır
- Düşük vücut ağırlığına sahip (<50 kg) hastalarda da en düşük doz kullanılmalıdır.
- Bulantı, kusma, anoreksi ve baş ağrısı riskinin artması nedeniyle oral rivastigmin yemekle birlikte verilmeli
- Tablet veya solüsyonu günde iki kez 1,5 mg ile başlatılır ve iki-dört haftalık aralıklarla günde iki kez 1,5 mg'lık artışlarla artırılır.
  - Winblad B ve ark, 2007-İsaacson RS ve ark, 2016-



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Yaygın yan etkiler
  - Bulantı ve ishal :
    - Kolinesteraz inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinaldir (öncelikle ishal, bulantı ve kusma).
    - Toksikite doza bağlıdır ve sıklıkla zamanla veya dozun azaltılmasıyla düzelir.
    - Donepezilin gastrointestinal rahatsızlığa neden olma olasılığı diğer iki ilaca göre daha az gibi görünmektedir, bu nedenle galantamin veya rivastigmini tolere edemeyen hastalarda donepezil'e geçmek mantıklı olabilir .
      - Regenold WT ve ark, 2018



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Yaygın yan etkiler
  - Anoreksi ve kilo kaybı
    - Kilo kaybı kolinesteraz inhibitörleriyle plaseboya göre daha sık görülür, ancak demansın kendisi sıklıkla kilo kaybıyla ilişkili olduğundan bu etkinin klinik önemini bireysel hastalarda belirlemek zor olabilir.
    - Kolinesteraz inhibitörü (çoğunlukla donepezil ve galantamin ) tedavisine başlanan 1188 demans hastası ve 2189 kontrolü içeren bir vaka kontrol çalışmasında, bir yıl boyunca ortalama kilo kaybı tedavi edilen hastalarda daha yüksek bulundu.
    - Ortalama beş aylık takip süresine sahip dokuz plasebo kontrollü randomize çalışmanın meta-analizinde, kolinesteraz inhibitörü ile kilo kaybı riski iki kat daha yüksekti
      - Sheferin M ve ark,2016-Soysal P ve ark,2016



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Yaygın yan etkiler
  - Bradikardi ve hipotansiyon :
    - Vagal tonusun artması nedeniyle bradikardi, kalp bloğu ve senkop ortaya çıkabilir.
    - Başka bir neden belirlenemeyen semptomatik bradikardi ve/veya hipotansiyon gelişen hastalarda (örn. eş zamanlı antihipertansif tedavi) kolinerjik tedavi kesilmelidir.
    - Başlangıçta bradikardisi veya bilinen kalp iletim sistemi hastalığı olan hastalarda kolinesteraz inhibitörlerinden kaçınılmalıdır.
    - Topluma dayalı bir kohortta, kolinesteraz inhibitörleri alan bireylerde senkop nedeniyle hastaneye yatış insidansı 100 kişi yılı başına 3,2 olaydı (yüzde 68'i donepezil)/kontrol grubuna göre 1,7 kat daha yüksek
      - Gill SS ve ark, 2009



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Yaygın yan etkiler
  - Uyku bozuklukları :
    - Uykusuzluk, canlı rüyalar ve diğer uyku bozuklukları, [donepezilde](#) diğer iki ilaca göre daha yaygın olabilir
    - Donepezil kullanırken canlı rüyalar veya kabuslar ortaya çıkarsa, sabah dozuna veya alternatif bir ilaca geçmek yardımcı olabilir
      - Regenold WT ve ark, 2018



<b>Donepezil</b>	Tablet veya ağızdan dağılan tablet	Günde bir kez ağızdan 5 mg	Günlük 10 mg (4 ila 6 hafta sonra artırıldı)*	
<b>Galantamin</b>	Derhal salınan tablet veya çözüm	Günde iki kez ağızdan 4 mg	Günde iki kez 12 mg (günde iki kez 4 mg'lık artışlarla aylık aralıklarla artırılır)	Yemeklerle birlikte verin. Orta derecede böbrek veya karaciğer yetmezliğinde günde iki kez maksimum 8 mg. Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanmayınız.
	Uzatılmış salımlı kapsül	Günde bir kez ağızdan 8 mg	Günde bir kez 24 mg (günde bir kez 8 mg'lık artışlarla aylık aralıklarla artırılır)	Orta derecede böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda günde bir kez maksimum 12 mg. Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanmayınız.
<b>Rivastigmin</b>	Kapsül	Günde iki kez ağızdan 1,5 mg	Günde iki kez 6 mg (2 ila 4 haftalık aralıklarla günde iki kez 1,5 mg artışlarla artırılır)	Yemeklerle birlikte verin. Böbrek veya karaciğer yetmezliği veya düşük vücut ağırlığı durumunda yavaş ve dikkatli titrasyon.
	Transdermal bant	4,6 mg/24 saat	9,5 ila 13,3 mg/24 saat (aylık aralıklarla 4,6 mg'lık artışlarla artırılır)	Kızarıklığa neden olabilir; Kapsülden daha az yan etki. Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği veya düşük vücut ağırlığı olanlarda maksimum doz 4,6 mg/24 saattir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanmayınız.



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Yeni teşhis edilen AH tanılılara,
  - Bilişsel ve genel işlevselliğin semptomatik tedavisi için bir kolinesteraz inhibitörü denenmesi önerilmeli
  - Beklenen faydanın derecesi orta düzeyde
  - Fayda görmeyen veya önemli yan etkileri olan hastalarda tedaviye devam edilmemeli
  - Kolinesteraz inhibitörlerinin nöroprotektif olduğuna veya altta yatan hastalığın seyrini değiştirme yeteneğine sahip olduğuna dair ikna edici bir kanıt yok



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- AH Klinik evreleme,
  - Hafif demans – MMSE 19 ila 24; MoCA 12 ila 16; CDR1
  - Orta derecede demans – MMSE 10 ila 18; MoCA 4 ila 11; CDR2
  - Şiddetli demans – MMSE <10; MoCA <4; CDR3
    - Trinh NH,2003



Değer düşüklüğü	Yok (0)	Şüpheli (0,5)	Hafif (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)
<b>Hafıza</b>	Hafıza kaybı yok veya hafif, sürekli olmayan unutkanlık yok	Sürekli hafif unutkanlık; olayların kısmi hatırlanması	Orta derecede hafıza kaybı; son olaylar için daha belirgin; kusur günlük aktiviteleri engelliyor	Şiddetli hafıza kaybı; yalnızca çok iyi öğrenilen materyaller korunuyor; yeni malzeme hızla kayboldu	Şiddetli hafıza kaybı; sadece parçalar kaldı
<b>Oryantasyon</b>	Tamamen odaklı	Zaman ilişkilerinde tam oryantasyon veya hafif zorluk	Zaman ilişkilerinde orta zorluk; sınavdaki yere yönelik; başka bir yerde coğrafi oryantasyon bozukluğu olabilir	Zaman ilişkilerinde ciddi zorluk; genellikle zaman ve sıklıkla mekan yönelimi bozulur	Yalnızca kişiye yönelik
<b>Yargı ve sorun</b>	Günlük sorunları çözer ve iş ve mali işleri iyi yönetir; Geçmiş performansa göre iyi bir yargı	Sorunları çözmede hafif bozulma, benzerlikler, farklılıklar	Sorunları ele almada orta derecede zorluk, benzerlikler, farklılıklar; sosyal yargı genellikle korunur	Sorunları, benzerlikleri, farklılıkları ele almada ileri derecede bozukluk; sosyal muhakeme genellikle bozulur	Yargıda bulunamamak veya sorunları çözememek
<b>Topluluk ilişkileri</b>	İş, alışveriş, gönüllülük ve sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız işlev	Bu aktivitelerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerde bağımsız olarak çalışmasa da bazılarıyla hâlâ meşgul olabilir; gündelik muayeneye göre normal görünüyor	Ev dışında bağımsız işlev iddiası yok; aile evinin dışındaki görevlere götürülebilecek kadar iyi görünüyor	Ev dışında bağımsız işlev iddiası yok; aile evinin dışındaki görevlere alınamayacak kadar hasta görünüyor
<b>Ev ve hobiler</b>	Evde yaşam, hobiler, entelektüel ilgilerin iyi sürdürülmesi	Ev yaşamı, hobiler, entelektüel ilgiler biraz bozulmuş	Evdeki işlevlerde hafif ama kesin bozulma; daha zor işlerden vazgeçildi; daha karmaşık hobiler ve ilgi alanlarının terk edilmesi	Yalnızca basit işler korunmuştur; ilgi alanları çok kısıtlı, bakımsız	Evde önemli bir işlev yok
<b>Kişisel Bakım</b>	Tamamen kişisel bakım yeteneğine sahip	Tamamen kişisel bakım yeteneğine sahip	Yönlendirilmeye ihtiyaç var	Giyinme, hijyen ve kişisel eşyaların saklanması konusunda yardıma ihtiyaç duyar	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyaç duyar; sık idrar kaçırma

# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Hafif ila orta dereceli demans
  - Yeni teşhis edilmiş hafif-orta dereceli AH tanılılarda kolinesteraz inhibitörünün denenmesi öneriliyor
- Hafif-orta dereceli demans hastalarında kolinesteraz inhibitörlerinin ortalama faydası (MMSE 10 ila 26; MoCA 4 ila 16; CDR 1 veya 2), bilişte, nöropsikiyatrik semptomlarda ve günlük yaşam aktivitelerinde minimal iyileşme



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- 3000'den fazla AH tanılıda (hafif-orta) plaseboya karşı donepezil, galantamin veya rivastigmin içeren 13 randomize çalışmanın meta-analizi
  - 6-12 ay arasında değerlendirildiğinde,
    - kolinesteraz inhibitörleri 70 puanlık Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Bilişsel Alt Ölçeğinde (ADAS-Cog; ortalama fark 2,7 puan ve MMSE'de (ortalama fark 1,37 puan) ılımlı iyileşme
- Bakımevi ihtiyacı/GYA'ların sürdürülmesi gibi uzun vadeli sonuçlar halen şüphelidir
  - Uzun dönem takipli, kolinesteraz inhibitörünün plaseboya karşı kullanıldığı, birkaç çalışmadan biri olan AD2000 çalışması, iki temel son nokta açısından plaseboya kıyasla [donepezilin](#) anlamlı bir faydasını bulamadı
    - Birks J ve ark, 2006/Courtney C ve ark, 2004



# KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Kolinesteraz inhibitörlerinin göreceli etkileri, tanı anında daha şiddetli demansı olan hastalarda (örneğin, MMSE <10; MoCA <4; CDR 3) benzer görünmektedir,
- Erken evre hastalıkta olduğu gibi,
  - daha önce tedavi almamış orta-ileri evre demansı olan hastalarda donepezil veya galantaminin kısa süreli kullanımı bilişsel ve fonksiyonel sonuçların tamamında olmasa da bazılarında küçük faydalar göstermiş
  - Uzun süreli kullanıma ilişkin kararlar, hastanın tedaviye fonksiyonel yanıtına ve bakımın uzun vadeli hedeflerine bağlıdır
    - Feldman H ve ark, 2003-Qaseem A ve ark,2008





- Kolinesteraz İnhibitorleri
- Memantin
- Anti-amiloid Tedavi
- Antioksidanlar
- Yararı Kanıtlanmamış Tedaviler



# MEMANTİN

- N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti
- Etki mekanizması kolinerjik ajanlardan farklı
- Nöroprotektif olduğu ileri sürülmekte
- Glutamat,
  - Kortikal ve hipokampal nöronlardaki temel uyarıcı amino asit nörotransmitteridir
  - Glutamat tarafından aktive edilen reseptörlerden biri, öğrenme ve hafızada rol oynayan NMDA reseptörü
  - Aşırı NMDA stimülasyonu iskemi tarafından indüklenebilir ve eksitotoksisiteye yol açabilir, bu da NMDA reseptörlerinin patolojik stimülasyonunu bloke eden ajanların vasküler demanslı (vad) hastalarda daha fazla hasara karşı koruyabileceğini düşündürmekte
  - Ek olarak, geri kalan nöronların fizyolojik fonksiyonu da onarılabilir ve bu da semptomatik iyileşmeye yol açabilir
    - Orrego F, Villanueva S,1993- Prog Brain Res. 1998-J Neural Transm Suppl. 1994



# MEMANTİN

- Orta-ileri evre hastalarda orta düzeyde yararlı
- MMSE skorları 3-14 (ort 8) olan 252 AH tanılı hastada yapılan 28 haftalık randomize bir çalışma;
  - Memantin klinik etkinlik ölçeklerinde kötüleşmeyi önemli ölçüde azalttığını buldu
  - Memantin ile advers olay oranları plaseboya benzerdi
  - Memantin yerine plasebo alan hastaların ilaç bırakması daha fazla
  - Bu çalışmanın açık etiketli bir uzantısı, daha önce plasebo alan hastaların önceki düşüş oranlarına göre tüm etkinlik ölçümlerinde fayda sağladığını gösterdi

Reisberg B ve ark, 2006



# MEMANTİN

- Donepezil almakta olan orta-ileri evre AH tanılı 295 hasta üzerinde yapılan bir klinik araştırma,
  - 4 tedavi stratejisinin etkinliğini karşılaştırmış,
  - tedavi yapılmaması (donepezil kesildi),
  - donepezil tek başına devam,
  - donepezil memantin eklenmesi
  - yalnızca memantin tedavisi
  - Bir yıl sonra, memantin alan hastalar memantin almayanlarla karşılaştırıldığında standardize MMSE'de daha yüksek bir puana ve Bristol Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeğinde daha düşük bir puana sahip oldu (her ikisi de faydayı ifade ediyor);
  - ancak puanlardaki ortalama farklar (sırasıyla 1,2 ve 1,5 puan) klinik olarak önemli olduğu düşünülen önceden belirlenmiş eşiği karşılamadı.
  - Uzun süreli takipte memantin, randomizasyondan sonraki dört yıllık süre boyunca huzurevine yerleştirme oranı üzerinde hiçbir etkisi olmamış
    - Howard R ve ark, 2012



# MEMANTİN

- Dozaj
  - Günde bir kez 5 mg olarak başlanır
  - Doz, haftada 5 mg artırılarak, genellikle ikiye bölünmüş dozlar halinde, günde tolere edilen maksimum 20 mg doza kadar artırılabilir.
  - Günde bir kez uygulama için uzatılmış salımlı bir form mevcuttur.
- Yan etkiler
  - Memantin kolinerjik ajanlara göre daha az yan etkiye sahip olduğu görülmektedir
  - Baş dönmesi memantin ile ilişkili en sık görülen yan etkidir.
  - Halüsinasyonlar nadir ancak memantin kullanımının bazı AH hastalarında ajitasyon ve sanrısız davranışları artırdığı görüldü
    - Ridha BH,2005



# MEMANTİN+KOLİNESTERAZ İNİHİBİTÖRÜ

- Memantin ve bir kolinesteraz inhibitörünün kombinasyonu, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda bilişte ve genel sonuçlarda ılımlı iyileşmelere yol açmakta
- 24 haftalık bir araştırma ,
  - orta ila şiddetli AH'i olan 322 hastada donepezile ek olarak memantin veya plasebonun etkilerini araştırdı
  - MMSE puanları çalışmaya girişte 5 ila 14 (ortalama yaklaşık 10) arasında değişmektedir. Memantin artı donepezil ile tedavi, biliş, günlük yaşam aktiviteleri (GYA'lar), genel sonuç ve davranış ölçümlerinde plasebo artı donepezilden önemli ölçüde daha iyi sonuçlar verdi
- İkinci bir 24 haftalık randomize çalışma, stabil dozlarda bir kolinesteraz inhibitörü alan hafif- orta dereceli AH'li 433 hastada memantini plaseboyla karşılaştırdı: Tedavi grupları arasında sonuç ölçümleri açısından fark yoktu.
  - Chen R ve ark, 2017- Tariot PN ve ark, 2004-Porsteinsson AP ve ark, 2008



# DiğER HASTA GRUPLARI

- Hafif AH tanılıların memantinden yararlandığına dair çok az kanıt var
- Sistematik bir inceleme,
  - memantinin
    - altı ayda biliş üzerinde çok küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir yararlı etkisi olduğunu gösterdi (70 puanlık Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Bilişsel Alt Ölçeğinde [ADAS-Cog] <1 puan)
    - ancak davranışsal sorunlar üzerinde etkisi olmadı.
- Başka bir çalışma, hafif AH'li (MMSE 20-23) 431 hasta üzerindeki üç çalışmadan elde edilen verileri analiz etti ve memantin ile önemli bir fayda bulamadı
  - McShane R ve ark, 2006- Schneider LS ve ark, 2011



# DiğER HASTA GRUPLARI

- Vasküler veya karma tip demans
  - Memantin VaD'li hastalarda etkili olduğuna dair çalışmalar var
- Down sendromu – Down sendromlu yaşlı hastalarda (>40 yaş) AH prevalansı çok yüksek;
  - AH'li genel popülasyonda etkili olan tedavilerin bu hastalarda da yararlı olabileceği düşünülmekte
  - Down sendromlu hastalarda memantin kullanılmasını önermiyoruz .
  - Down sendromlu 40 yaş üstü 173 hastada yapılan randomize bir memantin çalışmasında, 52 haftalık tedaviden sonra memantin tedavisinin hiçbir faydası bulunamadı
    - Hanney M ve ark, 2012





- Kolinesteraz İnhibitorleri
- Memantin
- Anti-amiloid Tedavi
- Antioksidanlar
- Yararı Kanıtlanmamış Tedaviler



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Pasif immünoterapi, AH tedavisi için klinik geliştirme aşamasında olan önemli bir stratejidir.
  - Hakim olan hipotez, amiloid-beta ( $A\beta$ ) peptidlerinin yanlış katlanmasının ve toplanmasının tau birikimine ve bunu takip eden ilerleyici nörodejenerasyona ve bilişsel bozukluğa yol açtığını ileri sürmektedir. Bu nedenle toksik  $A\beta$  türlerini hedef alan ilaçların birikimlerini azaltabileceği ve klinik iyileşmeye yol açabileceği düşünülmüştür
- Lecanemab ve donanemab dahil  $A\beta$ 'ya karşı monoklonal antikolar, faz III klinik çalışmalarda önemli etkinlik göstermiştir.
- $A\beta$  hedefli immünoterapide ARIA ve beyin atrofisi göz ardı edilemez.
- Tau ve nöroinflamasyonu hedef alan pasif immünoterapi, gelişimin erken bir aşamasındadır.



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- 2023 yılında, 20 yıl süren başarısız veya tartışmalı klinik deneylerin ardından, amiloidin Alzheimer hastalığında terapötik bir hedef olduğu iki pozitif klinik deneyle doğrulandı.
- AH'nin patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, çok sayıda kanıt A $\beta$  tarafından tetiklenen kademeli reaksiyonun, azalmış asetilkolin seviyesini, tau proteininin anormal fosforilasyonunu ve nöroinflamasyonu işaret etmekte
  - Monoklonal antikorlar (mAb'ler) Amiloid- $\beta$  (A $\beta$ ), tau ve nöroinflamasyon modülatörleri de dahil olmak üzere AH patogenezindeki kilit oyuncuları hedef alır
    - Van Dyck CH ve ark, 2023-Gomez İsla ve ark,1997



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Hasta seçimi,
  - uygun laboratuvar testleri
  - beynin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI)
  - bilişsel testler
  - nörolojik ve fiziksel muayene ile demans evrelemesine dayanmaktadır.
- Kullanımı sınırlı olmalı
- Hafif bilişsel bozukluk veya hafif demans
  - Bilişsel düşüş hafif olmalı ve MMSE  $\geq 21$ , MoCA  $\geq 17$  veya klinik demans derecesi (CDR) 0,5-1
- Belgelenmiş amiloid patolojisi
  - amiloid pozitif olduğu kanıtlanmış hastalarla (amiloid pozitron emisyon tomografisi [PET] taraması veya lomber ponksiyonla) sınırlı
- Kontrendikasyon yok –
  - AD dışı patolojilere (örn. Lewy cisimcik hastalığı, vasküler demans [VaD]) atfedilen bilişsel gerilemesi olan hastalara önerilmemelidir .
    - Cummings J, Salloway S , 2022



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Hemorajik yan etki riski yüksek olan hastalara önerilmemeli
- Beyin MRG'sinde
  - >4 mikrohemoraji dahil hemorajik bulgular,
  - herhangi bir yüzeysel sideroz alanı,
  - önceden makrohemoraji ve altta yatan beyin lezyonu veya vasküler malformasyon varlığı
  - Antikoagülan veya antitrombosit kullanımı (günlük 81 mg aspirin dışında), kanama bozuklukları veya merkezi sinir sistemi (CNS) kanama riskinin artmasına yol açan diğer durumlar tedavi için risk faktörleri
  - Ayrıca tıbbi durumu stabil olmayan hastalara, psikiyatrik durumu stabil olmayan hastalara veya hamile veya emziren hastalara da önerilmemelidir



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Başlıca monoklonal antikolar,
  - Bapineuzumab (epitop: 1-5),
  - Crenezumab (epitop: 13-24),
  - Solanezumab (epitop: 16–26),
  - Aducanumab (epitop: 3–7) ve
  - Lecanemab (epitop: N terminali 1–16)
  - Gantenerumab
  - Ponezumab
  - Donanemab
  - Aducanumab (Aduhelm®) ve Lecanemab'ın (Leqembi®) ABD FDA (Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından hızlandırılmış onay
    - Plotkin ve ark, 2020-Mahase ve ark,2023- Murphy ve ark,2022



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Amiloid hipotezi AH'nin etiolojisi ile ilişkilidir,
  - ancak A $\beta$ 'yı hedef alan hemen hemen tüm ilaçlar klinik çalışmalarda başarısız olmuştur.
- Bapineuzumab gibi çoklu A $\beta$  konformasyonlarını hedef alan antikolar bilişsel sonuçları iyileştirmezken monomere özgü Solanezumab yalnızca MMSE puanını iyileştirdi.
- FDA onaylı Aducanumab ve Lecanemab, çözünebilir A $\beta$  agregatları için yüksek seçiciliğe sahiptir.
  - Bu ilaçlar en umut verici biyobelirteç sonuçlarını üretti ve hem ADAS-Cog'u hem de CDR de anlamlı düzelme sağladı
  - Bu nedenle, Aducanumab ve Lecanemab'ın , A $\beta$  agregatlarını hedef alarak AH'nin iki ana patofizyolojik özelliğini: A $\beta$  ve tau'yu etkileyen güçlü ilaçlar olduğuna şüphe yoktur .
  - Ancak bu ilaçlar, bilişsel sonuçlara ilişkin etki büyüklüklerinin biyobelirteç ve güvenlik önlemleriyle karşılaştırıldığında küçük olması nedeniyle net bir klinik fayda göstermede başarısız oldu.
    - Jeremic ve ark,2023



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Tercihen amiloid beta çözünebilir protofibrilleri hedef alan hümanize bir monoklonal antikor olan Lecanemab, erken AH ve amiloid biyobelirteçleri olan kişilerde tedaviden 18 ay sonra bilişsel gerilemeyi %27 oranında yavaşlattı (CLARITY çalışması, n=1795)
- Beyin amiloid plaklarını hedef alan anti-amiloid antikorunu olan Donanemab erken Alzheimer hastalığı olan kişilerde biliş üzerinde olumlu klinik etki gösterdi (TRAILBLAZER-ALZ 2 çalışması, n=1736)
  - Bilişsel fayda, PET ile değerlendirilen düşük veya orta tau patolojisi olan katılımcılarda en yüksek düzeyde
  - tedavinin başlamasından 18 ay sonra bilişsel gerilemede yaklaşık %35'lik bir yavaşlama görülüyor
- Her iki tedavi de serebral amiloid yükünü azalttı; lecanemab faz 3 denemesindeki katılımcıların %68'inde ve donanemab faz 3 denemesindeki katılımcıların %80'inde amiloid yükünü azalttı.
- Donanemab için FDA'nden bir karar beklense de, lecanemab ABD'de halihazırda geleneksel onayı almıştır (6 Temmuz 2023)



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Anti-Amiloid Tedavisi çalışması (n=1169) amiloidin monomerik bir formunu hedef alan bir anti-amiloid antikoru olan solanezumabın, PET-pozitif amiloid durumuna sahip bilişsel açıdan sağlıklı kişilerde (CDR puanı 0) bilişsel etkisini araştırdı.
- Solanezumab iyi tolere edilmesine rağmen (ARIA katılımcıların <%1'inde), tedaviden 240 hafta sonra biliş üzerinde yararlı bir etki göstermedi.
  - Sperling RA ve ark, 2023



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Aducanumab
  - Amiloid betaya karşı rekombinant monoklonal bir antikor
  - FDA, iki önemli faz III çalışmadan birinin pozitif klinik sonuçlarına (diğerindeki sonuçlar negatifti) ve aducanumabın pozitif klinik sonuçlarına dayanarak, hızlandırılmış onay yolunu kullanarak hafif AH tedavisi için aducanumabı onayladı.
  - 2003'ten bu yana AH'ye yönelik ilk yeni terapi olması nedeniyle önemli olmakla beraber klinik araştırmalardaki netlik eksikliği, yan etki riski ve izleme gereklilikleri kullanımını sınırlandırmakta



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Aducanumab,
  - Önerilen uygun kullanım kriterlerine göre yalnızca hafif AH'ye bağlı hafif bilişsel bozukluğu (MCI) olan seçilmiş hastalar için düşünülmelidir.
  - Hasta seçimi,
    - uygun laboratuvar testleri
    - beynin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile birlikte
    - bilişsel testler
    - nörolojik ve fiziksel muayene ile demans evrelemesine dayanmaktadır.
      - Cummings J, Salloway S , 2022



# ANTI-AMILOİD TEDAVİ

- Aducanumab/Dozaj ve uygulama :
  - Bir infüzyon merkezinde, her dört haftada bir intravenöz (IV) infüzyon yoluyla uygulanır.
  - Tedaviye başlamadan önce yakın zamanda (bir yıl içinde) bir beyin MRI çalışması yapılması gerekir; Doz artırımını sırasında ek MRI'lar gereklidir.
  - Dozlar 1 ve 2 (0 ve 4. haftalar) – 1 mg/kg IV, bir saatte
  - 3. ve 4. Dozlar (8. ve 16. haftalar) – 3 mg/kg IV, bir saatte
  - Beşinci doza başlamadan önce beyin MR'ı çekilmesi gerekir
  - Dozlar 5 ve 6 (24 ve 32. haftalar) – 6 mg/kg IV, bir saatte
  - Yedinci doza başlanmadan önce beyin MR'ı çekilmesi gerekmektedir.
  - 7. Doz ve sonrası (36. hafta ve sonrası) – 10 mg/kg IV, bir saatte
  - Ek izleme için onuncu dozdan önce (üç doz 10 mg aducanumab sonrasında) isteğe bağlı bir beyin MRI düşünülebilir
  - Tedavi süresine ilişkin net bir kılavuz bulunmamaktadır
    - Cummings J, Salloway S , 2022



# AMILOİDLE İLİŞKİLİ GÖRÜNTÜLEME ANORMALLİKLERİ (ARIA)

- Klinik ve nörogörüntüleme özellikleri
  - Klinik çalışmalarda yüksek dozda aducanumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık yüzde 40'ında ARIA rapor edilmiştir
  - APOE ε4 aleli olan hastalarda ARIA riski daha fazla
  - ARIA tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak en sık ilk sekiz dozda ve/veya doz artırımını gerçekleştğinde görülür.
  - ARIA, ödem (ARIA-E) ve/veya mikro kanama (ARIA-H) şeklini alabilir.
    - Aduhelm (aducanumab-avwa injection). US FDA approved product information; Cambridge, MA: Biogen Inc; June 2021-Sperling RA ve ark, 2011



# AMILOİDLE İLİŞKİLİ GÖRÜNTÜLEME ANORMALLİKLERİ (ARIA)

- ARIA-E, FLAIR hiperintensitesi ile birlikte fokal vazojenik ödem ile karakterizedir; geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromuna (RPLS) benzer bir patofizyolojiye sahip olduğu düşünülmekte
- ARIA-E'li hastaların çoğu (yüzde 70) asemptomatiktir, ancak diğerlerinde yorgunluk, baş ağrısı, konfüzyon, baş dönmesi, düşme, görme değişikliği veya mide bulantısı görülür. ARIA-E hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilir
- Çoğu hastada (yüzde 88), ARIA-E uzun vadeli yan etkiler olmaksızın zamanla iyileşir; ancak bazı hastalarda nüksetme görülür.



# AMILOİDLE İLİŞKİLİ GÖRÜNTÜLEME ANORMALLİKLERİ (ARIA)

- ARIA-H, genellikle mikrohemoraji ve/veya yüzeysel sideroz olarak kendini gösterir
- Klinik çalışmalarda makrohemoraji (hemorajik felç) çok seyrek olarak görülmüştür.
- ARIA-H her zaman olmasa da sıklıkla etkilenen beyin bölgesinde ARIA-E ile eşzamanlı olarak ortaya çıkar.
- Mikro kanama, stabiliteden sonra bile takip MR'ında görünmeye devam edecektir.

Aduhelm (aducanumab-avwa injection). US FDA approved product information; Cambridge, MA: Biogen Inc; June 2021-Sperling RA ve ark 2011



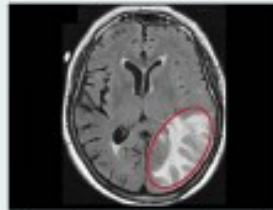
ARIA-E

ARIA-H

Primary MRI features



Oedema



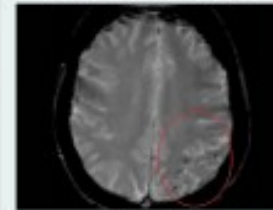
Parenchymal oedema in the left parieto-occipital lobe (T<sub>2</sub>-FLAIR) (solid circle)<sup>1</sup>

Effusion



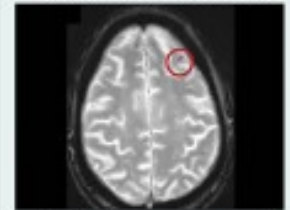
Leptomenigeal effusion in several sulci within the right temporo-occipital lobe (T<sub>2</sub>-FLAIR) (solid circle)<sup>1</sup>

Microhaemorrhage



GRE, T<sub>2</sub>\* (solid circle)<sup>2</sup>

Superficial siderosis



Small leptomenigeal haemosiderin deposit in the left frontal lobe sulcus (solid circle)<sup>1</sup>

Nature and location of leakage products



Leakage of intravascular fluid and proteins into the parenchymal interstitial fluid compartment

Leakage of proteinaceous fluid into the leptomenigeal/subarachnoid space

Leakage of blood degradation products into adjacent brain parenchyma

Leakage of blood degradation products into subarachnoid space

Main risk factors



Exposure to anti-A $\beta$  antibody treatment  
Presence of pretreatment microhaemorrhages  
APOE- $\epsilon$ 4 carrier status

Potential predictors



- Increases in CSF total-tau and phosphorylated-tau
- Increases in CSF A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, A $\beta$  autoantibodies



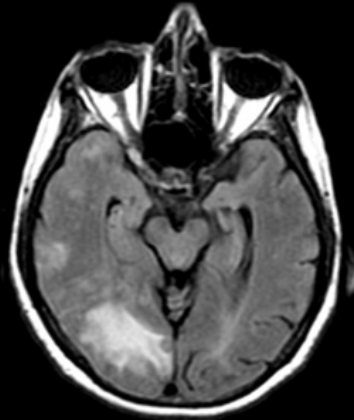
- Decreases in A $\beta$  PET and tau PET



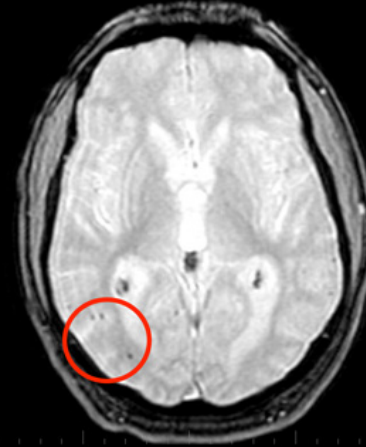
- Greater hippocampal volume reduction
- Ventricular enlargement



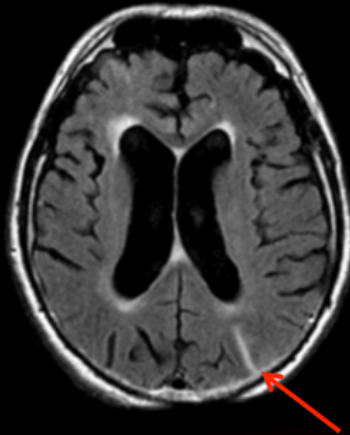
ARIA-E:  
Multi-focal  
parenchymal  
edema  
with gyral  
swelling  
(FLAIR)



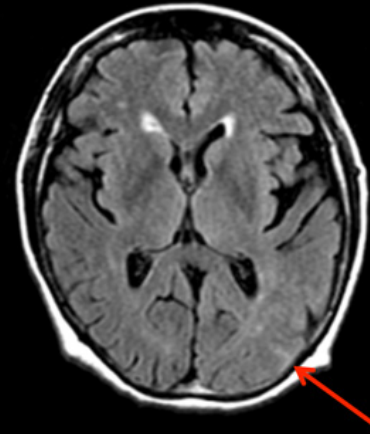
ARIA-H:  
Micro-  
hemorrhages  
(GRE)



ARIA-E:  
Sulcal  
effusion  
(FLAIR)



ARIA-E:  
Subtle edema  
and sulcal  
effusion  
(FLAIR)



## ARIA MRI classification criteria

ARIA type	Radiographic severity		
	Mild	Moderate	Severe
ARIA-E	FLAIR hyperintensity confined to sulcus and/or cortex/subcortical white matter in one location <5 cm	FLAIR hyperintensity 5 to 10 cm, or more than 1 site of involvement, each measuring <10 cm	FLAIR hyperintensity measuring >10 cm, often with significant subcortical white matter and/or sulcal involvement. One or more separate sites of involvement may be noted.
ARIA-H microhemorrhage	≤4 new incident microhemorrhages	5 to 9 new incident microhemorrhages	10 or more new incident microhemorrhages
ARIA-H superficial siderosis	1 focal area of superficial siderosis	2 focal areas of superficial siderosis	>2 focal areas of superficial siderosis

ARIA: amyloid-related imaging abnormalities; MRI: magnetic resonance imaging; ARIA-E: amyloid-related imaging abnormalities-edema; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; ARIA-H: amyloid-related imaging abnormalities-hemosiderin deposition.

Reproduced from: Aduhelm (aducanumab-avwa injection) full prescribing information. US Food and Drug Administration. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf) (Accessed on September 21, 2021).

# ADUCANUMAB

- Etkinlik: Beyin amiloid düzeylerinde azalmaya ilişkin güçlü bir etki tutarlı bir şekilde gösterilmiş olsa da, klinik son noktalarda gözlemlenen faydalar küçük ve tutarsız olmuştur
- Prodromal veya hafif AH'li 165 hastada aducanumabın doz artırımlı faz 1b denemesinde , amiloid PET görüntüleme doza ve zamana bağlı bir şekilde amiloid plaklarında önemli azalma gösterilmiştir
- 12 ay sonra hastaların neredeyse yarısında artık pozitif amiloid PET görüntülemesi yoktu ancak klinik derecelendirme ölçeklerinde yalnızca küçük ve tutarsız klinik etkiler gözlemlendi.



# ADUCANUMAB

- Sonraki iki plasebo kontrollü çalışma (EMERGE ve ENGAGE),
  - AH'ye bağlı MCI'li veya çok hafif demanslı hastaları (MMSE >24, CDR skoru 0,5 ve pozitif amiloid PET taraması) inceledi
  - Her iki deneme de klinik sonuçların incelendiği planlı bir fayda analizinin ardından erken durduruldu. Bu kararın ardından sonlandırma kararı sonrasında toplanan ek araştırma verilerini içeren analizler yapıldı. Her iki klinik denemede de amiloid PET görüntülemeyle değerlendirilen beyin amiloid seviyelerinde önemli bir azalma gözlemlendi; ancak FDA veri analizi, beyin amiloid seviyelerindeki azalma ile klinik sonuçlar arasında hiçbir ilişki olmadığını gösterdi

Alexander GC ve ark, 2021-McCleery J, Quinn TJ, 2021-Sevigny J ve ark, 2016



# ADUCANUMAB

- Klinik alışmalarda
  - Yüksek dozda aducanumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık yüzde 40'ında ve özellikle APOE  $\epsilon$ 4 taşıyıcılarında bildirilen ARIA en önemli risk bulunmaktadır
  - Bir hastada anjiyoödem ve ürtikeri de içeren aşırı duyarlılık rapor edilmiştir
- Baş ağrısı, düşme, ishal ve konfüzyon da aducanumab ile plasebo ile tedavi edilen hastalara göre orta derecede daha sık görülmüştür
- Klinik araştırmalardaki hastaların yüzde 0,6'ya kadarı aducanumab antikoru geliştirdi; bu tür antikorumun nötrleştirici olup olmadığı konusunda herhangi bir tespit yapılamadı
  - Aduhelm (aducanumab-avwa injection). US FDA approved product information; Cambridge, MA: Biogen Inc; June 2021.





- Kolinesteraz Inhibitorleri
- Memantin
- Anti-amiloid Tedavi
- Antioksidanlar
- Yararı Kanıtlanmamış Tedaviler



# ANTIOKSIDANLAR

- E vitamini (alfa-tokoferol) ve selegilin (bir monoamin oksidaz inhibitörü)
  - Antioksidan özellikleri nedeniyle AH'de incelenmiştir. Genel olarak, günde 2000 uluslararası birim dozundaki E vitamininin, hafif-orta evre AH'li hastalarda bilişsel performans üzerinde ölçülebilir bir etki olmaksızın, fonksiyonel ilerlemeyi geciktirmede mütevazı bir fayda sağladığını göstermektedir.
  - Yan etkileri daha fazla olan ve maliyeti daha yüksek olan selegilin kullanımının faydası olmadığı düşünülüyor.

Farina N ve ark, 2017





- Kolinesteraz İnhibitorleri
- Memantin
- Anti-amiloid Tedavi
- Antioksidanlar
- Yararı Kanıtlanmamış Tedaviler



# YARARI KANITLANMAMIŞ TEDAVİLER

- Östrojen replasmanı
- Antiinflamatuvar ilaçlar
- Ginkgo biloba
- Diyet takviyeleri
- B Vitamini
- Omega-3 yağ asitleri



# YARARI KANITLANMAMIŞ TEDAVİLER

- Östrojen replasmanı: Östrojen replasmanını başlatmanın demansın tedavisinde veya önlenmesinde faydalı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.
- Menopoz sonrası kadınlarda östrojen ve AH çalışmaları iki alana odaklanmıő:
  - östrojenin demans gelişimini önlemedeki rolü ve östrojenin demans tedavisindeki potansiyel etkinliği.
  - Bu araőtırmalar, östrojenin serebral kan akıőını arttırdığına, kolinerjik nöronların atrofisini önlediğine, oksidatif stresi azalttığına ve sinir büyüme faktörlerinin etkilerini modüle ettiğine dair çok sayıda klinik öncesi kanıta dayanmaktadır.



# YARARI KANITLANMAMIŞ TEDAVİLER

- Bununla birlikte, büyük randomize çalışmalar artık demans olmayan 65 yaş ve üzeri kadınlarda östrojen artı progestin veya yalnızca östrojen ile hormon replasman tedavisinin (HRT) kullanılmasının demans gelişme riskini artırabileceğini göstermiştir
- AH için östrojen tedavisine ilişkin 42, 50 ve 120 kadını kapsayan üç randomize kontrollü çalışma benzer sonuçlara vardı. Değişken dozlarda ve değişen sürelerde östrojen tedavisi, plaseboya kıyasla bilişsel veya işlevsel sonuçları iyileştirmedi
  - Henderson WV, 1997-Mulnard RA ve ark, 2000-Wang PN ve ark 2000



# YARARI KANITLANMAMIŞ TEDAVİLER

- Anti inflamatuvar ilaçlar
  - Patofizyolojik çalışmalar, mikroglial aktivasyon ve sitokin salınımı ile amiloidin indüklediği inflamatuvar reaksiyonu göstermiştir
  - Ek olarak, bazı epidemiyolojik çalışmalar, NSAID'ler ve diğer antiinflamatuvar ilaçların kullanımının AH gelişimi için azaltılmış olasılık oranıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür
  - İndometazin ile ilgili küçük bir klinik çalışma dışında, naproksen , hidroklorokin , diklofenak , rofekoksib ve aspirin dahil olmak üzere antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan randomize çalışmalar, bu ajanların bilişsel gerilemeyi yavaşlatmada bir faydası olmadığını gösterdi.
    - Cagnin A ve ark, 2001-Firuzi O, PraticòD, 2006-Jaturapatporn D ve ark, 2012



# YARARI KANITLANMAMIŞ TEDAVİLER

- Ginkgo biloba
  - Bilişsel bozukluk ve demans için ginkgo biloba güvenli olmasına rağmen tutarsız ve ikna edici olmayan fayda kanıtlarına sahip
    - Angell M, Kassirer JP, 1998



# YARARI KANITLANMAMIŞ TEDAVİLER

## DİYET TAKVİYELERİ

- B Vitamini
  - Özellikle homosistein metabolizmasında yer alan B vitaminleri takviyesi, AH'li hastalarda etkinlik gösterebilecekleri umuduyla incelenmiştir.
  - Hafif-orta dereceli AH'li 340 hastada yüksek dozda B vitamini kompleksi takviyesi (folat, B6, B12) ile ilgili 18 aylık randomize bir çalışma, bilişsel ölçümler üzerinde hiçbir yararlı etki bulamadı.
- Omega-3 yağ asitleri :
  - Gözlemsel çalışmalar, diyetle balık alımı ve omega-3 yağ asitleri ile daha düşük demans riski arasında olası bir ilişki olduğunu öne sürdü.
  - Bununla birlikte, klinik çalışmalar AH tedavisinde omega-3 yağ asidi takviyesinin terapötik rolünü desteklememiştir  
Aisen PS ve ark, 2008-Quinn JF ve ark, 2010





# ÖZET

- Yeni tanı AH olan hastalar için, bir kolinesteraz inhibitörünün denenmesi öneriliyor.
- Hafif-orta evre demans olan hastalar (MMSE 10-26) yararlanma oranları en yüksek olanlardır.



# ÖZET

- Tanı anında çok ilerlemiş demansı olan (örn. MMSE <5) hastalarda kararlar bireyselleştirilmelidir.
- Donepezil, galantamin ve rivastigmin arasındaki seçim; etkinlik benzer görüldüğünden, kullanım kolaylığı, bireysel hasta toleransı, maliyet ve klinisyen ve hasta tercihiyle dayandırılabilir.



# ÖZET

- İleri evre demansı olan hastalarda (MMSE <10), memantine hastalığı modifiye etme olasılığı göz önüne alındığında memantine devam edilmesini öneriliyor. Ancak ilerlemiş demansı olan bazı hastalarda yaşam kalitesini ve hasta konforunu en üst düzeye çıkarmak için ilaç tedavisinin kesilmesi mantıklı olabilir.



# ÖZET

- Orta-ileri evre demansisi olan hastalarda (MMSE  $\leq 18$ ), bir kolinesteraz inhibitörüne memantin (günde iki kez 10 mg) eklenmesini veya bir kolinesteraz inhibitörünü tolere edemeyen veya bundan fayda görmeyen hastalarda memantin tek başına kullanılmasını öneriliyor.

