

Biedt galantamine voordelen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of met milde cognitieve stoornissen?

Referentie

Lim AW, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub4

Duiding

Emilie Levaux, logopède.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Verbetert galantamine, in vergelijking met placebo, de cognitie, het dagelijks functioneren en het gedrag van volwassenen met Alzheimerdementie of met milde cognitieve stoornissen, zonder toename van ongewenste effecten en mortaliteit?

Achtergrond

Dementie wordt gekenmerkt door een progressieve achteruitgang van de cognitieve vaardigheden. De aandoening komt steeds vaker voor als gevolg van de globale vergrijzing van de bevolking (1,2). Ongeveer 2/3 van de gevallen van dementie is gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer. De wereldwijde economische impact van dementie werd geschat op 1,3 miljard dollar in 2020 (3). Er bestaat momenteel geen behandeling voor de ziekte van Alzheimer. Medicamenteuze behandelingen, zoals galantamine, kunnen wel de ziekteprogressie vertragen. Galantamine is een remmer die de afbraak van acetylcholine vermindert en tegelijkertijd de gevoeligheid van de receptoren verbetert (4-6). Aangezien galantamine nog steeds een van de standaardbehandelingen is voor de ziekte van Alzheimer, is het belangrijk om de positieve en negatieve effecten regelmatig onder de loep te nemen. In het licht van de vele studies die de afgelopen decennia zijn uitgevoerd was een update van de Cochrane systematische review van 2006 noodzakelijk. Deze toonde positieve effecten van galantamine op het cognitief functioneren van patiënten met de ziekte van Alzheimer of met milde cognitieve stoornissen, na 3 tot 6 maanden behandeling (7,8). Op basis van een andere systematische review van 2005 besloten we in Minerva dat de werkzaamheid van cholinesterase-inhibitoren onvoldoende is aangetoond om het systematisch gebruik bij personen met dementie te rechtvaardigen (9,10).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Medline, CENTRAL, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, World Health Organization (WHO), ClinicalTrials.gov, Science Core Collection, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialised Register
- handmatig raadplegen van bibliografische referenties en informatie uit FDA-documenten en niet-gepubliceerde onderzoeksrapporten
- zoekopdracht uitgevoerd op 14 december 2022 zonder taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - dubbelblinde placebogecontroleerde parallellelgroepen studies met geblindeerde gerandomiseerde toewijzing aan placebo of galantamine
 - patiënten met de ziekte van Alzheimer of met milde cognitieve stoornis

- o studies met specifieke selectiecriteria
 - o studies met gespecificeerde meetinstrumenten
 - o studies met vermelding van de studieduur die minstens 4 weken moest bedragen
- in totaal selecteerde men 21 studies, waaronder 11 reeds geïncludeerd in de review van 2005; de duur van de studies varieerde van acht weken tot twee jaar (24 weken voor de meeste studies); één van de nieuwe geïncludeerde studies evalueerde het effect van galantamine na twee jaar en een andere includeerde deelnemers met ernstige ziekte van Alzheimer; negentien studies met 10 497 deelnemers werden meegenomen in de meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- patiënten met milde cognitieve stoornissen
- patiënten met de ziekte van Alzheimer volgens de criteria van NINCDS-ADRDA, DSM III R en DSM IV, gebruikmakend van de MMSE
- in totaal 10 990 deelnemers; gemiddelde leeftijd 74 jaar (66 tot 84 jaar); 37% mannen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - o cognitieve functies werden voornamelijk beoordeeld met behulp van de **MMSE (Mini-Mental State Examination)** of de **ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale)**
 - o functionele vaardigheden werd beoordeeld met behulp van de **DAD (Disability Assessment for Dementia scale)**
 - o globaal functioneren werd beoordeeld met behulp van de **CIBIC-schaal (Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input - schaal voor de klinische indruk van verandering door de behandelende arts en de voornaamste verzorger)** of **ADCS-CGIC-schaal (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change)**
 - o het dagelijks functioneren werd beoordeeld met behulp van de **ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living)** of de **ADCS-IADL**.
 - o gedragssymptomen werden getest met behulp van de **NPI-schaal (Neuropsychiatric Inventory)**
 - o de auteurs verzamelden specifieke gegevens over ongewenste effecten, uitvalpercentages en mortaliteit (in aantal of %)
- gebruik van fixed-effects model voor meta-analyse met uitdrukking van de resultaten in **Peto odds ratio's (OR)** of gewogen gemiddeld verschillen (**MD**) met een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Resultaten

1. Galantamine voor milde tot matige vormen van Alzheimerdementie
- galantamine in een dosis van 8 tot 12 mg tweemaal daags (totaal galantamine 16 tot 24 mg/dag) verbeterde na zes maanden behandeling in vergelijking met placebo volgende uitkomsten:
 - o cognitieve functie: MD van -2,86 met 95% BI van -3,29 tot -2,43; 6 studies, 3 049 deelnemers (matige zekerheid van bewijs)
 - o functiebeperking: MD van 2,12 met 95% BI van 0,75 tot 3,49; 3 studies, 1 275 deelnemers (matige zekerheid van bewijs)
 - o gedrag: MD van -1,63 met 95% BI van -3,07 tot -0,20; 2 studies, 1 043 deelnemers (matige zekerheid van bewijs)
 - o globaal functioneren: OR 1,58 met 95% BI 1,36 tot 1,84; 6 studies, 3 002 deelnemers (lage zekerheid van bewijs)
 - vergeleken met placebo hadden deelnemers die galantamine kregen een grotere kans om vroegtijdig met de behandeling te stoppen (22,7% versus 17,2%): OR 1,41 met 95% BI 1,19 tot 1,68; 6 studies, 3 336 deelnemers (hoge zekerheid van bewijs) en om misselijkheid te ervaren

(20,9% versus 8,4%): OR 2,89 met 95% BI 2,40 tot 3,49; 7 studies, 3 616 deelnemers (hoge zekerheid van bewijs)

- galantamine verlaagde de mortaliteitscijfers na zes maanden: 1,3% van de deelnemers in de galantaminegroepen versus 2,3% in de placebogroepen: OR 0,56 met 95% BI 0,33 tot 0,96; 6 studies, 3 493 deelnemers (hoge zekerheid van bewijs).
2. Galantamine voor matige cognitieve stoornissen
- de resultaten (na twee jaar) van twee studies waarin deelnemers galantamine 8 tot 12 mg tweemaal daags kregen (totaal galantamine 16 mg tot 24 mg/dag) toonden aan dat galantamine in vergelijking met placebo:
 - de cognitieve functie niet verbeterde: MD -0,21 met 95% BI -0,78 tot 0,37; 2 studies, 1 901 deelnemers (lage zekerheid van bewijs)
 - activiteiten van het dagelijks leven niet verbeterde: MD 0,30 met 95% BI -0,26 tot 0,86; 2 studies, 1 901 deelnemers (lage zekerheid van bewijs)
 - deelnemers die galantamine kregen, hadden meer kans om vroegtijdig te stoppen dan deelnemers die placebo kregen (40,7% versus 28,6%): OR 1,71 met 95% BI 1,42 tot 2,05; 2 studies, 2 057 deelnemers (matige zekerheid van bewijs); en om misselijkheid te ervaren (29,4% versus 10,7%): OR 3,49 met 95% BI 2,75 tot 4,44; 2 studies, 2 057 deelnemers (matige zekerheid van bewijs)
 - geen significant verschil tussen galantamine en placebo voor het mortaliteitscijfer na 24 maanden (0,5% versus 0,1%): OR 5,03 met 95% BI 0,87 tot 29,10; 2 studies, 2 057 deelnemers (lage zekerheid van bewijs).

Besluit van de auteurs

Vergeleken met placebo vertraagt galantamine (toegediend in een totale dosis van 16 mg tot 24 mg/dag) na zes maanden de achteruitgang van cognitieve functies, functionele vaardigheden en gedrag bij mensen met alzheimerdementie. Galantamine vertraagt waarschijnlijk ook de achteruitgang in globale functies na zes maanden. De waargenomen veranderingen in cognitie, beoordeeld met behulp van de ADAS-cog-schaal, waren klinisch significant. Gastro-intestinale ongewenste effecten vormen de belangrijkste beperking van het gebruik van galantamine bij mensen met dementie, wat een impact heeft op de tolerantie. Hoewel het mortaliteitscijfer over het algemeen laag was, hadden deelnemers in de galantaminegroepen een lager risico van overlijden dan deelnemers in de placebogroepen. Nochtans is er geen bewijs om het gebruik van galantamine bij mensen met milde cognitieve stoornissen te adviseren.

Financiering van de studie

Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze meta-analyse includeerde alleen dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies. De gekozen meetinstrumenten/schalen zijn relevant en gevalideerd. Het risico van bias van de geselecteerde studies werd beoordeeld met de Cochrane RoB 1 tool. Alle studies vertoonden een laag tot onzeker risico van bias voor randomisatie, allocation concealment en blinding. Vier studies hadden een hoog risico van bias door uitval en bij twee studies was er sprake van selectieve rapportering van uitkomstmaten. Om de mogelijke impact van attrition bias door de grote studie-uitval te beperken, gebruikten de auteurs de LOCF-methode (Last Observation Carried Forward) voor ontbrekende gegevens in de intention-to-treat (ITT)-analyse. Ze deden ook een meta-regressie

om de impact van uitval op de cognitieve uitkomsten na te gaan. De geselecteerde studies waren zeer heterogeen, zowel op vlak van populatie (leeftijd, geslacht, stadium van de ziekte), de dosis galantamine, het aantal doses per dag (1, 2 of 3) en de studieduur (8 weken tot 2 jaar). Bovendien is het mogelijk dat bepaalde ongewenste effecten ondergerapporteerd waren of onvoldoende werden beoordeeld. Dat zou de verhouding tussen de voordelen en de risico's kunnen vertekenen. Tot slot wijzen de auteurs erop dat 16 in de meta-analyse geïnccludeerde RCT's werden gefinancierd door de Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, dat tot eind september 2025 dit geneesmiddel op de markt bracht onder de naam "Reminyl®".

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze meta-analyse laten zien dat bij patiënten met milde tot matige Alzheimerdementie, galantamine toegediend in doses van 16 tot 24 mg/dag, de cognitieve, functionele en gedragsmatige achteruitgang na zes maanden matig vertraagt. Het voordeel is niet aangetoond bij patiënten met milde cognitieve stoornissen. Wat betreft de kenmerken van de populatie ging het voornamelijk om patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer. Zeer weinig studies hadden betrekking op milde cognitieve stoornissen of een ernstig stadium van de ziekte van Alzheimer, wat de extrapolatie van de resultaten beperkt. Hoewel de gebruikte eindpunten gestandaardiseerd en gevalideerd zijn (ADAS-Cog, MMSE, DAD, NPI, et cetera), weerspiegelen ze voornamelijk kwantitatieve dimensies van cognitief of gedragsmatig functioneren en komen ze niet altijd overeen met de klinische prioriteiten van de patiënt, verzorger of mantelzorger, zoals behoud van autonomie, kwaliteit van leven en belasting van verzorgers. Deze discrepantie tussen de gemeten effectiviteitsindicatoren en de verwachtingen in het veld beperkt de praktische betekenis van de resultaten voor de therapeutische besluitvorming. Bovendien beperkten de meeste studies zich tot 6 tot 12 maanden, wat mogelijk niet voldoende is om de langetermijneffecten bij een chronische aandoening zoals de ziekte van Alzheimer te beoordelen.

De resultaten van deze systematische review zijn in lijn met deze van eerdere meta-analyses, die een bescheiden cognitief voordeel van galantamine aantoonde (10). De auteurs suggereren dat galantamine op cognitief vlak een klinisch relevante effectiviteitsdrempel bereikt. We moeten deze bewering echter nuanceren want op basis van de gerapporteerde resultaten kunnen we niet met zekerheid besluiten dat de verbetering de minimumdrempel voor klinische relevantie overschrijdt. Het is evenmin bewezen dat galantamine de progressie van milde cognitieve stoornissen naar de ziekte van Alzheimer kan vertragen.

Hoewel deze Cochrane systematische review van 2024 de meest voorkomende ongewenste effecten rapporteert (gastro-intestinale problemen die de hoge studie-uitval verklaren), worden bepaalde potentieel ernstige effecten geassocieerd met galantamine niet vermeld, zoals hartritmestoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, tremor, agitatie, verwardheid, angst, slaapstoornissen, convulsies of ernstige huidreacties (11). Deze 'vergetelheid' is opmerkelijk gezien de beschikbare geneesmiddelenbewakingsgegevens en bemoeilijkt een volledige beoordeling van de risico-batenverhouding in de klinische praktijk. Deze bevindingen sluiten aan bij eerdere besluiten van Minerva die de beperkte werkzaamheid en de problematische veiligheid van cholinesterase-inhibitoren bij dementie benadrukten (9,10,12,13). Extrapolatie van de resultaten naar de Belgische context is mogelijk, aangezien galantamine in België verkrijgbaar is en volgens bepaalde criteria wordt terugbetaald. De frequentie van ongewenste effecten noopt wellicht tot het uitvoeren van frequente medische controles om de risico-batenverhouding te blijven beoordelen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2009 oordeelde het KCE dat, ondanks de ongewenste effecten, cholinesterasere-inhibitoren (waaronder galantamine) noodzakelijk zijn gezien de ernst van de aandoening (14). Ook NICE in Engeland adviseerde in 2018 het gebruik van cholinesterase-inhibitoren bij milde tot matige ziekte van Alzheimer, op voorwaarde dat aan bepaalde voorschrijfcriteria werd voldaan (15). In 2016 schreef de Franse Haute Autorité de Santé (HAS) dat gezien "het gebrek aan klinische relevantie van de effecten van deze geneesmiddelen op de symptomen, het gebrek aan bewijs van werkzaamheid op het vlak van gedragsstoornissen, kwaliteit van leven, tijd tot opname in een instelling, mortaliteit, ziekteprogressie, belasting van de ziekte voor de mantelzorgers, het veiligheidsprofiel, het grote

risico van geneesmiddeleninteracties bij oudere personen, cholinesterase-inhibitoren niet langer een plaats hebben in het behandelbeleid" (16).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct opgezette Cochrane systematische review met meta-analyse toont aan dat galantamine versus placebo na zes maanden de cognitieve, functionele en gedragsmatige achteruitgang vertraagt bij mensen met Alzheimerdementie. Dit geneesmiddel wordt echter slecht getolereerd (frequente ongewenste effecten) en heeft geen bewezen voordeel bij milde cognitieve stoornissen. Het is belangrijk om op te merken dat de geïncludeerde RCT's zeer heterogeen waren op vlak van populatie of methodologie. Bovendien werden 16 studies gefinancierd door Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, het bedrijf dat galantamine op de markt brengt.

Referenties

1. Li X, Feng X, Sun X,. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2022;14:937486. DOI: 10.3389/fnagi.2022.937486
2. Alzheimers Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2021;17:327-406. DOI: 10.1002/alz.12328
3. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer report 2021: journey through the diagnosis of dementia. Available from: <https://www.alzint.org/what-we-do/research/world-alzheimer-report/>
4. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411-26. DOI: 10.1345/aph.1H658
5. Albuquerque EX, Santos MD, Alkondon M, et al. Modulation of nicotinic receptor activity in the central nervous system: a novel approach to the treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15 Suppl 1:S19-25. DOI: 10.1097/00002093-200108001-00004
6. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging* 2004;21:453-78. DOI: 10.2165/00002512-200421070-00004
7. Lim AW, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub4
8. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3
9. Michiels B. Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie? *Minerva* 2006;5(5):82-4
10. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7. DOI : 10.1136/bmj.331.7512.321
11. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. Anti-Alzheimersmiddelen. BCFI oktober 2025. Beschikbaar op : https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=18697&trade_family=22996
12. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7:130-1.
13. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009
14. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2009. KCE Reports 111A. DOI : 10.57598/R111A.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline (NG97) 20/6/2018.
16. Haute Autorité de Santé. REMINYL (galantamine), inhibiteur de l'acétylcholinestérase. HAS, 2016.