

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van de cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine) en de glutamaatreceptorantagonist memantine op het bereiken van klinisch relevante verbeteringen zoals cognitie, globaal functioneren, gedrag en levenskwaliteit bij patiënten met dementie?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

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.

Achtergrond

De effectiviteit op het bereiken van klinisch relevante verbeteringen van de vijf door de U.S. Food and Drug Administration goedgekeurde behandelingen voor dementie is onduidelijk.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central register of Controlled Trials, MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, AMED, CINAHL, AgeLine, PsychINFO van januari 1986 tot en met november 2006
- referentielijsten van behouden artikels.

Geselecteerde studies

- Engelstalige RCT's die de effectiviteit van de cholinesterase-inhibitoren of memantine vergelijken met placebo of met andere geneesmiddelen voor de behandeling van volwassenen met dementie
- minstens score 3 op de **gemodificeerde Jadadschaal**
- exclusie: crossover-studies
- in totaal 96 artikels waarvan 59 originele studies.

Bestudeerde populatie

- volwassenen met één of andere vorm van dementie zoals Alzheimer, vasculaire en Parkinson-dementie, of een milde vorm van cognitieve stoornissen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomsten: cognitief functioneren: ADAS-cog (>4 punten winst is klinisch relevant), MMSE (>3 punten winst is klinisch relevant), SIB; globaal functioneren: CIBIC, CIBIC-

plus (elke verbetering is klinisch relevant), CGIC; gedrag: ADAS-noncog, NPI; levenskwaliteit (inclusief dagelijkse activiteiten en zorgbelasting), ADL

- secundaire uitkomsten: opname in een verzorgingsinstelling, sterfte, ongewenste effecten
- meta-analyse met, waar mogelijk, analyse volgens **random effects model**.

Resultaten

- geen klinisch relevante verbetering op ADAS-cog, MMSE, CIBIC-plus en NPI voor donepezil, galantamine, rivastigmine en memantine (*zie tabel*)
- slechts twee studies vergelijken donepezil met galantamine of rivastigmine: onvoldoende evidentie van een substantieel voordeel voor één of andere uitkomst
- voornaamste ongewenste effecten, typisch voor anticholinergica: nausea, braken, diarree, anorexia en gewichtsverlies; daarnaast ook meer slapeloosheid, hoofdpijn, spierkrampen, duizeligheid (*tabel: zie website*)
- geen statistisch significant verschil voor ernstige ongewenste effecten, geen cijfergegevens voor memantine.

Besluit van de auteurs

De studies met cholinesterase-inhibitoren of memantine tonen statistisch significante resultaten voor de behandeling van dementie. De klinische relevante verbetering in cognitie en globaal functioneren is echter beperkt.

Financiering: overheidsinstellingen in de VS en Canada

Belangenvermenging: één auteur kreeg een honorarium van de American College of Physicians.

Tabel: Effectgrootte (gewogen gemiddeld verschil, tenzij anders vermeld, met **95% BI**) van de verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van dementie op ADAS-cog, MMSE, CIBIC-plus en NPI (N=aantal studies; n=aantal patiënten).

Geneesmiddel	Vorm van dementie	ADAS-cog	MMSE	CIBIC-plus	NPI
Donepezil 5 of 10 mg versus placebo	Alzheimer (alle gradaties)	N=10; n=2 275 -2,83 (-3,29 tot -2,37)	N=14; n=3 532 1,14 (0,76 tot 1,53)	N=4; n=2 049 -0,45 (-0,54 tot -0,36)	N=9; n=1 769 -3,99 (-6,85 tot -1,12)
	Vasculaire dementie (alle gradaties)	N=2; n=1 219 -2,16 (-3,00 tot -1,34)	N=2; n=1 219 1,10 (0,64 tot 1,55)		
	Milde cognitieve stoornis	N=2; n=1 060 -0,93 (-2,73 tot 0,87)			
Galantamine 24 tot 36 mg versus placebo	Alzheimer (alle gradaties)	N=8; n=4 479 -2,46 (-3,47 tot -1,44)		N=5; n=3 624 RR verbetering/stabilisatie: 1,22 (1,12 tot 1,33)	N=3; n=2 335 -1,72 (-3,12 tot -0,33)
	Rivastigmine 6 of 12 mg versus placebo	N=4; n=1 582 -3,91 (-5,48 tot -2,34)	N=3; n=1 171 -0,04 (-1,28 tot 1,20)	N=5; n=1 609 -0,36 (-0,45 tot -0,27)	
Memantine 20 mg versus placebo	Alzheimer (alle gradaties)			N=3; n=1 059 0,27 (-0,43 tot 0,10)	N=3; n=1 059 -3,19 (-5,09 tot -1,29)
	Vasculaire dementie (alle gradaties)	N=2; n=900 -2,21 (-3,27 tot -1,15)	N=2; n=900 0,45 (-1,02 tot 1,92)		

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is goed uitgevoerd, hoewel alleen Engelstalige artikelen opgenomen zijn. De auteurs besteedden veel aandacht aan het opsporen van heterogeniteit (**chi-kwadraat** en **I²**) en aan de ongewenste effecten. Alleen de klinisch homogene resultaten werden gepoold in een analyse volgens het random effects model.

De auteurs signaleren zelf een aantal tekortkomingen van de behouden RCT's zoals:

- korte studieduur: < één jaar, meestal zes maanden
- verschillende manieren om de verschillende vormen van dementie van elkaar te onderscheiden
- heterogene bepaling van de ernst van dementie (meestal inclusie van milde tot matig ernstige vormen van Alzheimer)
- geen eenduidige opsporing van ernstige ongewenste effecten; onderrapportering door de patiënten zelf of door de verzorgers; soms alleen beschrijvende opsomming van ongewenste effecten zonder vergelijking met placebo
- geen co-morbiditeit bij de meeste deelnemers, zodat we weinig kunnen besluiten over interacties met andere geneesmiddelen
- geen consensus over het beste meetinstrument om klinisch relevante verbeteringen van cognitie en globaal functioneren te bepalen; allegaartje van meetinstrumenten (> 40!) waarvan de meeste niet bruikbaar zijn in de praktijk en waarvan de klinische relevantie kan veranderen naargelang de ernst van de dementie of naargelang de scoorder (patiënten, verzorgers of artsen)
- verschillende en onderling moeilijk te vergelijken meetinstrumenten om gedrag en levenskwaliteit te evalueren
- vaak geen correctie voor multipole metingen
- dikwijls geen intentie tot treat analyse, wat tot vertekening van de effectgrootte kan leiden.

We hebben deze tekortkomingen eerder reeds uitvoerig besproken in Minerva¹.

De resultaten in perspectief

Als grens voor klinische relevantie stelden de meeste studies voorop dat bij milde tot matig ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer, de ADAS-cog op zijn minst met vier punten en de MMSE minstens met drie punten moesten verbeteren. Zoals weergegeven in de tabel kon geen enkel geneesmiddel een gemiddeld effect bereiken dat voldeed aan deze criteria. In sommige studies werd dan maar het

aantal deelnemers dat een klinisch relevante verbetering vertoonde als secundaire uitkomst vermeld meestal zonder een berekening van de statistische significantie. De studies waren niet opgezet om een subgroep van responders aan te tonen. In de klinische praktijk bestaat er ook geen enkel instrument om deze responders op te sporen tenzij via trial-and-error. Over het algemeen is de schatting dat ongeveer 10% van de Alzheimerpatiënten tijdelijk gunstig reageert op farmacotherapie².

Bij de CIBIC en CIBIC-plus, een maat voor globaal functioneren, wordt elke significante verbetering ook aanzien als klinisch relevant. Deze schaal geeft echter alleen de inschatting van de arts weer, wat niet noodzakelijk neerkomt op een relevante verbetering voor de patiënt en/of zijn mantelzorg. De meeste studies stelden op dit vlak een beperkte verbetering vast. Het effect op gedrag, levenskwaliteit, belasting voor de verzorgers en uitstel van opname in een rusthuis is nog onduidelijker door de afwezigheid van enige evaluatie op dat gebied of door het gebruik van heterogene meetinstrumenten. Bovendien hebben de cholinesterase-inhibitoren af te rekenen met een aantal vervelende, vooral gastro-intestinale ongewenste effecten.

Het beperkte klinisch relevante effect van cholinesterase-inhibitoren op cognitie en globaal functioneren bij de ziekte van Alzheimer (milde tot matige vormen) vinden we ook terug in andere grondige reviews, zoals de consensusconferentie over dementie², de NICE Technical Appraisal³ en de systematische reviews van de Cochrane Collaboration^{4,5}. Deze laatste houden echter minder rekening met de methodologische tekortkomingen van de RCT's¹.

Voor de praktijk

Zowel de richtlijnen⁶ gebaseerd op deze systematische review, als de consensusconferentie² komen tot gelijkaardige aanbevelingen. Deze aanbevelingen formuleerden we eerder in Minerva^{1,7}. Er is geen evidentie om bij dementie systematisch geneesmiddelen voor te schrijven. Een individuele aanpak, waarbij de voor- en nadelen van medicatie worden afgewogen in overleg met familie en patiënt, is aangewezen. De duur voor het uittesten van een medicamenteuze aanpak blijft onduidelijk, evenals de gevolgen van het stoppen van een therapie. Het juryrapport van de consensusconferentie² spreekt in dat verband over zes maanden. De niet-medicamenteuze aanpak en de ondersteuning van de zorg en de verzorgers verdienen meer aandacht.

Besluit Minerva

Uit deze systematische review en meta-analyse blijkt dat donepezil, galantamine, rivastigmine en memantine geen globaal klinisch relevant effect hebben op cognitie en een beperkt effect hebben op globaal functioneren bij sommige patiënten met verschillende vormen van dementie. Het effect op gedrag en levenskwaliteit is te heterogeen om klinisch relevante uitspraken te kunnen doen. De eerder geformuleerde aanbeveling van Minerva, namelijk dat er voor het systematisch voorschrijven van cholinesterase-inhibitoren en memantine geen evidentie bestaat, blijft gehandhaafd.



Referenties: blz. 141

Productnamen Donepezil: Aricept®
Galantamine: Reminyl®
Rivastigmine: Exelon®
Memantine: Ebixa®