



### Donepezil voor de ziekte van Alzheimer: een update

#### Referentie

Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 6.  
DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub3

#### Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Sinds 2002 hebben we in Minerva herhaaldelijk aangegeven dat de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Alzheimer (mild tot matig) met cholinesterase-inhibitoren een beperkte statistisch significante winst oplevert voor bepaalde uitkomsten zoals geheugen, maar dit zonder klinisch relevante verbetering in cognitief en algemeen functioneren, noch in vermindering van opname in een verzorgingsinstelling (1-14). Telkens liepen de door de industrie gesponsorde studies over een korte termijn (26-52 weken). Een onafhankelijke langetermijnstudie kon echter evenmin een verbetering in functioneren en levenskwaliteit of een uitstel tot opname in een instelling aantonen (7,8).

Sinds 1998 heeft de Cochrane Collaboration verschillende systematische reviews over cholinesterase-inhibitoren gepubliceerd. Recent verscheen een nieuwe update over de effectiviteit van donepezil bij milde tot ernstige ziekte van Alzheimer (15). Ten opzichte van een vorige versie (16) werden er 4 nieuwe studies aan het literatuuronderzoek toegevoegd. De resultaten van de meta-analyse kon men aanvullen met nieuwe uitkomsten zoals kwaliteit van leven. In de meta-analyse van 13 studies met een totaal van 3 396 patiënten die gemiddeld ongeveer 75 jaar oud waren en milde tot matige (N=7 studies), matige tot ernstige (N=2 studies) en ernstige (N=4 studies) Alzheimerdementie hadden, onderzocht men het effect van 10 mg donepezil versus placebo gedurende 24 tot 26 weken op vlak van verschillende uitkomstmaten (gemeten met verschillende meetinstrumenten): cognitieve functies (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive of **ADAS-Cog** (70 punten, lager=beter)), Mini-Mental State Examination of **MMSE** (30 punten, hoger=beter)), dagelijks functioneren (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living score for severe Alzheimer's disease of **ADCS-ADL-sev** (54 punten, hoger=beter)), klinische impressie van de arts (Clinician's Interview-Based Impression of Change of **CIBIC-plus**), gedrag (**NPI** (lager=beter)), levenskwaliteit, acceptatiegraad van de behandeling (studie-uitval) en ongewenste effecten. Op vlak van cognitieve functies, dagelijks functioneren en klinische impressie van de arts zag men een statistisch significant gunstig effect met donepezil versus placebo:

- ADAS-Cog (N=5, n=1 130): gemiddeld verschil in score -2,67 (95% BI -3,31 tot -2,02)
- MMSE (N=7, n=1 757): gemiddeld verschil in score +1,05 (95% BI 0,73 tot 1,37)
- ADCS (N=3, n=733): gemiddeld verschil in score +1,03 (95% BI 0,21 tot 1,85)
- CIBIC-plus (N=6, n=1 674): OR 1,92 (95%BI 1,54 tot 2,39)

Men zag geen statistisch significant effect op gedrag en levenskwaliteit, terwijl acceptatie van de behandeling (studie-uitval) en ongewenste effecten statistisch significant in het nadeel waren van donepezil (respectievelijk OR 1,25 met 95% BI van 1,05 tot 1,50) (N=12 studies; n=2 846) en OR 1,59 met 95% BI van 1,31 tot 1,95) (N=10 studies; n=2 500).

Wegens het ontbreken van informatie over **concealment of allocation** en over de blinding van de effectbeoordeling in de geïncludeerde studies werd aan alle resultaten een matige kwaliteit van bewijs toegekend.

Deze update van een systematische review van de Cochrane Collaboration leverde opnieuw geen klinisch relevante verschillen van donepezil versus placebo op. Zoals we vroeger reeds aanhaalden (9-14), is er minstens een verschil van 4 punten nodig op de ADAS-Cog- en van 3 punten op de MMSE-schaal om klinisch relevant te zijn. Evenmin werden nieuwe studies op lange termijn gevonden. Hoewel het effect op de mantelzorgers, de toename van afhankelijkheid en uitstel van opname in een woonzorgcentrum in de uitkomstlijst van de reviewers vermeld stonden, kon men in de geïncludeerde studies geen valide resultaten terugvinden. Onderzoek naar subgroepen die beschouwd kunnen worden als 'responders' zijn niet uitgevoerd. Enkele studies (N=4) gaven resultaten voor ernstige vormen van Alzheimerdementie die in grootte-orde overeenkwamen met de cijfers voor milde tot matige vormen.

## Besluit

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration kan bij patiënten met de ziekte van Alzheimer geen klinisch relevante meerwaarde aantonen van donepezil op belangrijke uitkomsten zoals geheugen, gedrag, dagelijks functioneren en levenskwaliteit, terwijl de ongewenste effecten en de acceptatie van de behandeling in het nadeel van donepezil zijn.

## Voor de praktijk

Als behandeling voor dementie zijn cholinesterase-inhibitoren en memantine slechts beperkt werkzaam terwijl ongewenste effecten wel vaak voorkomen (17). De therapie voor cognitieve disfunctie bij personen met dementie steunt op psychosociale interventies aangepast aan de beleving en de behoeften van de patiënt en zijn omgeving (mantelzorgers) (17,18). De hier beschreven update van een systematische review van de Cochrane Collaboration stelt deze aanbevelingen niet in vraag.

## Referenties

1. Vermeire E. Rivastigmine. *Minerva* 2002;1(8):4-5.
2. Birks J, Grimley Evans J, Lakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD001191
3. Roland M. Donepezil. *Minerva* 2002;1(8):5-6.
4. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al; Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20. DOI: 10.1212/WNL.57.4.613
5. Poelman T. Galantamine. *Minerva* 2002;1(8):6-7.
6. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1445-9. DOI: 10.1136/bmj.321.7274.1445
7. Michiels B. Langetermijnresultaten over donepezil bij Alzheimer. *Minerva* 2005;4(6):99-101.
8. Courtney C, Farrell D, Gray R; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16499-4
9. Michiels B. Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie? *Minerva* 2006;5(5):82-4.
10. Kadoszkiewicz 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. Michiels B. Donepezil als behandeling van agitatie bij Alzheimerdementie? *Minerva* 2008;7(6):96.
12. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, et al; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa066583
13. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7(9):130-1.
14. 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
15. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub3
16. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2
17. Dementie. *Formularium Ouderenzorg*. Literatuur geraadpleegd tot: 31/01/2017.
18. De Coninck L, De Vliegheer K, D'hanis G, en Schroyen V. Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers. *EBMpracticeNet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste lijn* 2017.