

Bijlage 1 – Literatuursamenvatting, resultaten en conclusies uit de vorige versie van deze module (2014)

Zoeken en selecteren

Ten opzichte van de Richtlijn Dementie uit 2005 is er nieuwe informatie wat betreft het gebruik van cholinesteraseremmers bij ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, bij dementie bij de ziekte van Parkinson en zijn er gegevens beschikbaar over langere follow-up. Sinds 2005 is memantine onderzocht voor andere indicaties, zoals lichte tot matige ziekte van Alzheimer, dementie met Lewy bodies, dementie bij de ziekte van Parkinson, frontotemporale dementie en agitatie bij de ziekte van Alzheimer.

Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag én de uitgangsvraag over medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen is gebruik gemaakt van resultaten uit de Scoping review Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor patiënten met dementie uitgevoerd door het Dutch Cochrane Centre (Langendam, 2011) en de NICE richtlijn van 2011 (NICE, 2011). Dit is aangevuld met een gezamenlijke literatuursearch naar RCT's vanaf september 2011 voor beide uitgangsvragen.

Relevante uitkomstmaten

Er is gekeken naar primaire en secundaire uitkomstmaten zoals cognitief functioneren (bijvoorbeeld gemeten met Alzheimer Disease Cognitive Assessment Scale, de ADAS-COG), algemeen dagelijks functioneren (bijvoorbeeld gemeten met de Clinical Dementia rating, de CDR, neuropsychiatrische symptomen (bijvoorbeeld gemeten met de Neuropsychiatric Inventory, de NPI, belasting van mantelzorg en/of moment van permanente opname in verpleeghuis (bijvoorbeeld gemeten met de mantelzorger belasting schaal van Zarit) en kwaliteit van leven (bijvoorbeeld gemeten met de Quality of Life scale in Alzheimer Disease, de QOL-AD).

De werkgroep achtte cognitief functioneren, algemeen dagelijks functioneren en neuropsychiatrische symptomen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten, en moment van permanente opname in verpleeghuis en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar RCT's en systematische reviews verschenen vanaf 2009. De zoekverantwoording is weergegeven onder tabblad 'Verantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 380 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 55 studies voorgeselecteerd, waarvan 27 over neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen en 18 over antipsychotica, antidepressiva en anticonvulsiva. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 32 studies geëxcludeerd en 23 studies definitief geselecteerd, waarvan 12 over neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen en 11 over antipsychotica, antidepressiva en anticonvulsiva. Sinds het uitvoeren van de search en de ontwikkeling van de richtlijn zijn nog een aantal belangrijke studies gepubliceerd. Hierdoor zijn vijf studies toegevoegd, waardoor het totaal aantal geselecteerd studies 28 betreft.

Samenvatting literatuur

Uitkomstmaat: effectiviteit

Ziekte van Alzheimer

De Scoping Review (Langendam, 2011) baseert zich met name op de Cochrane review van Birks (2006) en concludeert dat er voor de ziekte van Alzheimer zowel donepezil als rivastigmine als galantamine werkzaam zijn. In de conclusies van de reviews wordt vermeld dat er enig bewijs is voor de effectiviteit van het onderzochte middel op de cognitie, maar dat de effecten meestal klein zijn.

De NICE-richtlijn deed een systematische review van studies die cholinesteraseremmers onderzochten bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer (MMSE 10 tot 26). Op basis van gepoolde uitkomsten op de ADAS-cog wordt voor alle drie de cholinesteraseremmers een significant gunstig effect gezien ten opzichte van placebo. Dit effect op de cognitieve functies is respectievelijk voor donepezil na 24 weken een WMD (gewogen gemiddeld verschil) van -2.90 (95% BI -3.61 tot -2.18 , $p < 0.001$), voor galantamine na 21 tot 26 weken een WMD van -2.96 (95% BI -3.41 tot -2.51 , $p < 0.001$) en voor rivastigmine na 24 tot 26 weken een WMD van -2.46 (95% BI -3.37 tot -1.56 , $p < 0.001$). Voor rivastigmine is er een dosisafhankelijk effect. De MMSE werd ook als uitkomstmaat gebruikt voor donepezil en rivastigmine en voor beide middelen werd op deze schaal een gunstig effect gezien na 24 tot 26 weken, respectievelijk WMD = 1.21 (95% BI 0.84 tot 1.57, $p < 0.001$) en WMD = 1.02 (95% BI 0.63 tot 1.41, $p < 0.001$).

Op functionele uitkomstmaten werden ook bij alle drie de middelen significante verschillen gevonden ten opzichte van placebo. Er werden verschillende schalen gebruikt voor het meten van dagelijks functioneren. Voor donepezil waren de data te heterogeen om een kwantitatieve analyse te kunnen doen. Gepoolde data van de ADCS-ADL en de DAD laten een gunstig effect zien voor galantamine na 21 tot 26 weken (respectievelijk WMD = 2.23 (95% BI 1.33 tot 3.14, $p < 0.001$); WMD = 3.76 (95% BI 1.66 tot 5.86, $p < 0.001$). Voor rivastigmine werden gepoolde data van de PDS gebruikt die ook weer een gunstig effect laten zien na 24 tot 26 weken (WMD = 3.10 (95% BI 1.81 tot 4.40), $p = 0.001$).

Ten aanzien van effect op gedragsproblemen wordt er op basis van de beschikbare studie voor donepezil geen effect gevonden. De data voor rivastigmine zijn te heterogeen om er een solide uitspraak over te kunnen doen. Gepoolde NPI-data laten een significant verschil zien in het voordeel van galantamine na 21 tot 26 weken behandeling (WMD = -1.46 (95% BI -2.59 tot -0.34, $p = 0.012$)).

Globale uitkomstmaten laten ook weer significante effecten zien ten opzichte van placebo. Voor donepezil na 24 weken is dit op de CIBIC-plus schaal WMD = -0.43 (95% BI -0.55 tot -0.31, $p < 0.001$). Voor galantamine is dit op dezelfde schaal naar 26 weken: WMD = -0.20 (95% BI -0.30 tot -0.09), $p < 0.001$. Bij de rivastigmine studies worden tegenstrijdige resultaten gevonden. Echter na poolen van de data wordt er overall een gunstig effect gevonden op de CIBIC-plus schaal (WMD = -0.42 (95% BI -0.55 tot -0.29, $p < 0.001$)) en de GDS (WMD = 0.20 (95% BI 0.12 tot 0.27, $p < 0.001$)) gebaseerd op een ITT-populatie.

In de SERAD studie werd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd design gekeken naar het effect van galantamine bij Alzheimerpatiënten in een verpleeghuis (Burns 2009). Er werden 407 patiënten gerandomiseerd met een gemiddelde leeftijd van 84 jaar en een MMSE van 5 tot 12. De duur van de trial was zes maanden en er werd getitreerd tot 1dd 24mg. Primaire uitkomstmaten waren cognitie (gemeten met de SIB, 0 tot 100 punten) en ADL (gemeten met de zeven-item ADL (MDS-ADL)). Er werd een significant verschil gevonden op de SIB in het voordeel van galantamine (least square mean difference 4.36, 95% BI 1.3 tot 7.5, $p = 0.006$). In beide groepen heeft 81% de studie volbracht. Op ADL werd geen verschil gevonden (WMD -0,41 95% BI -1.3 tot 0.5; $p < 0.383$). Secundaire uitkomstmaten waren subschalen van de SIB en ADL: specifieke significante verbeteringen werden gevonden voor galantamine in de SIB-subschalen: geheugen ($p = 0.006$), praxis ($p = 0.010$), and visuospatiële vermogen ($p = 0.002$), en in de MDS-ADL subschaal locomotie op afdeling ($p = 0.021$). In beide groepen volbracht 81% de studie. Resultaten werden gevonden op een modified intention to treat analyse.

Voor rivastigmine is ook een pleister beschikbaar voor transdermale toediening van dit middel. In de IDEAL-studie van Winblad et al., werden een kleinere (9.6mg/dag) pleister en een grotere pleister (17.4 mg) vergeleken met capsules (2dd6mg) en placebo. Beide transdermale doseringen toonden vergelijkbare effectiviteit met de capsules ten aanzien van primaire uitkomstmaten cognitie (ADAS-cog) en Clinical Global Impression of Change, en secundaire uitkomstmaten (NPI, ADCS-ADL, MMSE, cognitieve testen). Er traden bij de kleinere pleister drie keer zo weinig gastro-intestinale bijwerkingen op ten opzichte van de grotere pleister en capsules. Het percentage patiënten wat stopte met de studie was echter in alle groepen gelijk (Langendam, 2011).

In de OPTIMA-studie werd een grotere rivastigminepleister (13.3 mg/dag, 15 cm²) vergeleken met de 9.5mg/dag (10cm²) pleister (Cummings, 2012). Deze studie werd uitgevoerd bij 567 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde MMSE 14.2 (0 tot 26), gemiddelde leeftijd 76 jaar) na een open-label behandeling met rivastigminepleisters waarin getitreerd werd tot 9.5mg/dag dosering. Patiënten die na 24 tot 48 weken achteruit gingen op de MMSE (>2 punten na vorige meting, of >3 punten ten opzichte van baseline) en functioneel (oordeel onderzoeker) werden gerandomiseerd voor 9.5 of 13.3 mg/dag. De studie werd dubbelblind uitgevoerd. Primaire uitkomstmaten waren de ADCS-ADL (0 tot 78 punten) en de ADAS-cog (0 tot 70 punten). Na 48 weken werd geen verschil gevonden op de ADAS-cog, in beide groepen was er sprake van achteruitgang. Ook wat betreft ADL gingen beide groepen achteruit, maar dit was significant minder in de groep van de grotere pleister (-4.4 vs -6.2 pnt.) (ITT-LOCF). Bij de grotere pleister traden meer, voornamelijk gastro-intestinale, bijwerkingen op.

Er zijn tevens een aantal studies geïncludeerd gericht op de effectiviteit van combinatietherapie van cholinesteraseremmers en memantine. In de DOMINO-studie werd een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerde RCT uitgevoerd met een 2X2 factorial design (Howard, 2012). Er werden 295 thuiswonende patiënten geïncludeerd in de ITT-analyse met matige tot ernstige Alzheimerdementie (MMSE score 5 tot 13, gemiddelde leeftijd 77 jaar), die tenminste drie maanden met donepezil behandeld waren.

Deelnemers werden gerandomiseerd over vier groepen: continueren donepezil, staken van donepezil, toevoegen memantine aan donepezil, staken van donepezil en starten van memantine. Patiënten werden gedurende 52 weken behandeld. Primaire eindpunten waren scores op de MMSE en Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS: 0 tot 60). Secundaire uitkomsten waren score op Neuropsychiatric Inventory (NPI: 0 tot 144), DEMQOL-Proxy (31 tot 134) en General Health Questionnaire 12 (GHQ-12: 0 tot 12). Alle patiënten gingen gedurende de behandelperiode achteruit op de primaire uitkomstmaten. Patiënten behandeld met donepezil scoorden in vergelijking met placebogebruikers 1.9 punten (95% BI 1.3 tot 2.5, $p < 0.001$) hoger op de MMSE en 3.0 punten (95% BI 1.8 tot 4.3, $p < 0.001$) lager op de BADLS (minder beperkingen). Patiënten behandeld met memantine scoorden in vergelijking met placebogebruikers 1.2 punten (95% BI 0.6 tot 1.8, $p < 0.001$) hoger op de MMSE en 1.5 punten (95% BI 0.3 tot 2.8, $p = 0.02$) lager op BADLS. De combinatie van donepezil en memantine gaf geen significante verbetering in vergelijking met monotherapie donepezil (0.8 punten (95% BI -0.1 tot 1.6, $p = 0.07$) hoger op MMSE en 0.5 punten (95% BI -2.2 tot 1.2, $p = 0.57$) lager op BADLS). Bij patiënten behandeld met de combinatie van donepezil en memantine traden minder neuropsychiatrische symptomen op in vergelijking met placebogebruikers (verschil van 5.1 punten op de NPI, CI 0.3 tot 9.8, $p = 0.006$). Deze score verschilde niet significant ($p = 0.42$) van monotherapie met memantine (- 4, CI 0.6 tot 7.4) of donepezil (- 2.3, CI -1.1 tot 5.7). Op kwaliteit van leven werd geen significant verschil gevonden tussen de verschillende groepen.

In 2012 werd een systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse uitgevoerd door Farrimond en collega's waarin het effect van monotherapie met cholinesteraseremmer vergeleken wordt met combinatie van memantine met cholinesteraseremmer bij patiënten met de ziekte van Alzheimer met matige tot ernstige dementie (Farrimond 2012). Ook ongepubliceerde data werden onderzocht. Er werden vijf trials gevonden. Van één studie waren onvoldoende originele data beschikbaar, van één studie (Howard 2012) waren data nog niet beschikbaar. De gepoolde data van overige drie studies met in totaal 1100 patiënten met matige tot ernstige dementie (MMSE 3 tot 14) en 433 met mild tot matig ernstige dementie (MMSE 10 tot 22), tonen een klein verschil in het voordeel van de combinatie therapie op cognitie (standardised mean difference (SMD) = -0.25, CI -0.36 to -0.14, $p < 0.00001$), neuropsychiatrische symptomen (SMD = -0.17 95% BI -0.32 tot -0.03, $p < 0.02$) en klinische indruk (SMD = -0.20 95% BI -0.32 tot -0.9, $p = 0.0005$) na 24 weken behandeling. Er werd geen verschil gevonden tussen de groepen op dagelijks functioneren. Bij exclusie van patiënten met een milde dementie wordt alleen op het domein cognitie een klein, statistisch significant effect gezien (SMD = -0.29 95% BI -0.45 tot -0.14, $p = 0.0002$). De effect grootte is vergelijkbaar met dat van memantine monotherapie.

Vasculaire dementie

De scoping review baseert zich op drie Cochrane reviews naar effect van cholinesteraseremmers bij vasculaire dementie. De NICE-richtlijn baseert zich op dezelfde studies. Voor rivastigmine werden geen relevante studies gevonden (Craig 2004). Bij donepezil 10mg/dag wordt op basis van twee grote RCT's bij vasculaire dementie (MMSE 10 tot 26, leeftijd $> 50\%$ ouder dan 75 jr) een effect gevonden op cognitie (ADAS-cog WMD -2.21, 95% BI -3.07 tot -1.35, $p < 0.00001$; MMSE WMD 1.08, 95% BI 0.62 tot 1.55, $P < 0.00001$), dagelijks functioneren (IADL WMD -0.85, 95% BI -1.48 tot -0.21, $P = 0.009$; ADFACS WMD -0.95, 95% BI -1.79 tot -0.11, $P = 0.03$) en globale uitkomst (CDR-SB WMD -0.46 95% BI -0.72 tot -0.20, $P = 0.0005$; geen effect op CIBIC-plus). De effecten zijn klein en de studies zijn gesponsord door farmaceutische industrie.

De review over galantamine is gebaseerd op twee studies door de fabrikant van dit middel. Een studie laat geen effect zien voor de groep met pure vasculaire dementie. De andere studie toont een gunstig effect op cognitie (ADAS-COG galantamine SD -1.8 (5.94), placebogroep 0.3 (6.32), $p < 0.001$) maar niet op dagelijks functioneren of globale uitkomstmaten. In deze studies vielen aanzienlijk meer patiënten uit in de galantamine-groep door bijwerkingen. De studies zijn alle van matige kwaliteit.

In een recente RCT is onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van donepezil bij thuiswonende vasculaire dementiepatiënten gedefinieerd volgens NINCS (Roman, 2010). Dit onderzoek betrof een internationaal, multicenter, 24 weken durende studie. In totaal werden 974 patiënten (gemiddelde leeftijd 73.0 jaar, gemiddelde MMSE 23) met mogelijke en waarschijnlijke VaD gerandomiseerd in verhouding 2:1 naar donepezil 5 mg/d of placebo. Samengestelde primaire uitkomsten waren cognitie (V-ADAS-cog) en globaal functioneren (CIBIC-plus). In de intention tot treat analyse (LOCF) werd een geringe verbetering gevonden op de V-ADAS-cog (least-squares mean difference, -1.156; 95% BI -1.98 tot 0.33, $p = 0.01$) in de behandelde groep, maar niet op de CIBIC-plus. Resultaten op de overige, secundaire uitkomstmaten waren inconsistent. Er wordt gesuggereerd dat de respons beter was bij patiënten met hippocampusatrofie, maar dit verdient nader onderzoek. De uitval in de groep patiënten die behandeld werd met donepezil was beduidend groter, 63 vs 42%.

Dementie met Lewy bodies/dementie bij de ziekte van Parkinson

De scoping review baseert zich op twee reviews, één over cholinesteraseremmers bij DLB en één over cholinesteraseremmers bij PDD die ieder maar één RCT konden includeren. NICE analyseert de DLB-trial.

McKeith et al onderzochten het effect van rivastigmine ten opzichte van placebo bij 120 DLB-patiënten die 20 weken werden behandeld. De gemiddelde leeftijd was 74 jaar, de gemiddelde MMSE was 18 en de gemiddelde dosis rivastigmine na titratie was 9,4 mg/dag. Primaire uitkomstmaten waren een subset van de NPI (NPI-4, met items hallucinaties, wanen, depressie en apathie) en een gecomputeriseerde aandachtstaak. Op de NPI-4 werd alleen een significant effect gevonden in de LOCF en de OC-analyse (verschil in score resp. 2.3/44, 95% BI -0.9 tot 5.7, $p=0.0045$ en 3.4/44, 95% BI 0.06 tot 6.6, $p=0.010$). De computertaak verbeterde significant in de rivastigminegroep. Bij de secundaire uitkomstmaten CGC+, NPI-10 en MSSE werd alleen op NPI-10 een significant effect gevonden wederom in de LOCF en OC-analyse (resp. 3.8/120, 95% BI 1.6 – 9.2, $p=0.048$ en 6,4 95% BI 1,4 – 11,5, $p=0.005$). Naar aanleiding hiervan werd geconcludeerd dat er geringe aanwijzingen zijn dat DLB-patiënten met gedragsproblemen baat hebben bij rivastigmine.

De studie van Emre is de enige trial over het effect van cholinesteraseremmers bij PDD opgenomen in de Cochrane review. In de studie werden 541 patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar, gemiddelde MMSE 19) geïncludeerd en na randomisatie gedurende 18 maanden behandeld met rivastigmine. Er wordt een significant verschil gevonden op bijna alle uitkomstmaten zoals cognitie (ADAS-Cog, WMD -2.80, 95% CI -4.26 to -1.34, $P=0.0002$) en de dagelijks functioneren (ADCS-ADL, WMD 2.50, 95% CI 0.43 to 4.57, $P=0.02$) in het voordeel van rivastigmine ten opzichte van placebo. Er was echter een grotere uitval in de rivastigmine groep 27 vs 18%, vaak door bijwerkingen en de resultaten zijn op basis van LOCF-analyse.

In een Cochrane systematische review werd het effect van CER bij patiënten met dementie bij de ziekte van Parkinson en DLB onderzocht (Rolinski, 2012). De review baseert zich op zes studies waarvan vier bij PDD-patiënten, een bij PD-patiënten met cognitieve dysfunctie (zowel met als zonder dementie) en een bij DLB-patiënten. De studies waren heterogeen ten aanzien van therapie (donepezil en rivastigmine), duur van de studie (variërend van 10 tot 24 weken) en design (cross-over en parallel-groep studies). Na poolen van data werd er ten aanzien van cognitie een positief effect gevonden (standardised mean difference (SMD) -0.34, 95% BI -0.46 to -0.23, $P<0.00001$). In de PPD en PDD/CIND-PD studies werd een significant effect op de MMSE gevonden WMD resp 1.09, 95% BI 0.45-1.73, $p=0.0008$ en 1.05, 95% BI 0.42 -1.48, $p=0.01$), maar niet bij DLB. Voor PPD werd een positief effect gezien op globaal functioneren gemeten met de ADCS-CGIC in het voordeel van cholinesteraseremmers. (WMD -0.38, 95% BI -0.56 to -0.24, $P<0.0001$).

Cholinesteraseremmers lijken op basis van gepoolde continue data van gedragsschalen enige effect te hebben op het verminderen van neuropsychiatrische symptomen (SMD -0.20, 95% BI -0.36 to -0.04, $P=0.01$). Ten aanzien van het dagelijks functioneren valt analyse van de gecombineerde data van de ADCS –ADL en de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-ADL schalen uit in het voordeel van cholinesteraseremmers (SMD -0.20, 95% BI -0.38 to -0.02, $P=0.03$).

Frontotemporale dementie

Wat betreft het gebruik van cholinesteraseremmers bij FTD is geen evidence beschreven in de NICE richtlijn en scoping review. Ook de aanvullende literatuur search leverde geen evidence op.

Directe onderlinge vergelijkingen

Hoewel het in strikte zin buiten de PICO vraag van vergelijking met placebo's valt, is het vanuit de praktijk gezien toch goed om hier kort iets te vermelden over de beschikbare bewijslast voor directe vergelijking tussen de beschikbare cholinesteraseremmers. Er zijn echter weinig studies die de verschillende cholinesteraseremmers direct met elkaar vergelijken. De beschikbare studies zijn bovendien van matige methodologische kwaliteit. De data zijn te heterogeen om te kunnen poolen (Bond et al 2011). Een studie van Bullock (2005) vergelijkt rivastigmine en donepezil tijdens een twee jaar follow-up periode waarbij er in de ITT-analyse een gunstiger effect wordt gezien bij rivastigmine op globale uitkomst (verschil van 0.1 punt op de Global Deterioration Scale, $p<0.05$) en functioneren (verschil van twee punten op de ADSC-ADL, $p<0.05$), maar er wordt geen verschil gevonden op cognitie. Voor de thans beschikbare drie cholinesteraseremmers (galantamine, rivastigmine en donepezil) is dus geen hard bewijs beschikbaar voor onderlinge verschillen in effectiviteit.

Uitkomstmaat: bijwerkingen

Er is beperkt onderzoek gedaan naar schadelijke effecten van dementiemedicatie. Door grote verschillen in de wijze van rapporteren wordt de vergelijkbaarheid van bijwerkingen tussen studies bemoeilijkt. De rapportage van mortaliteit en ernstige bijwerkingen door cholinesteraseremmers bij dementie werd onderzocht in een systematische review (27 RCT's). Negen RCT's beschreven de methode waarmee mogelijk schadelijke effecten waren bestudeerd. Slechts vier RCT's onderzochten ernstige bijwerkingen volgens de geldende richtlijnen. Een conclusie over mortaliteit was niet mogelijk.

Rivastigmine

In een Cochrane review (negen RCT's; n = 4775) wordt geconcludeerd dat rivastigmine ten opzichte van placebo betere resultaten geeft met betrekking tot cognitief functioneren en dagelijks functioneren bij de behandeling van licht tot matig ernstige ziekte van Alzheimer. In onderzoeken met rivastigmine kwamen bijwerkingen voor bij 51% tot 91% van de patiënten in de behandelgroepen versus 46% tot 76% in controlegroepen. Aan het eind van de instelperiode (12 weken) waren er tussen de lage dosering (1 tot 4 mg/dag) en placebo geen significante verschillen in aantallen patiënten met tenminste één bijwerking. Bij patiënten met een dosering van 6 tot 12 mg/dag was ten opzichte van placebo wel sprake van een significant groter aantal bijwerkingen (na 12 en 26 weken resp. OR 3,0 en 2,4). Eenzelfde patroon werd gevonden voor tenminste één ernstige bijwerking, dat wil zeggen er werd geen verschil gevonden tussen een dosering van 1 tot 4 mg/dag en placebo, maar wel voor 6 tot 12 mg/dag en placebo (na 12 weken OR 1,9). De meest gerapporteerde bijwerkingen van rivastigmine (>5%) waren gastro-intestinaal van aard (misselijkheid, braken, diarree, anorexie en buikpijn). Andere veel gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn, duizeligheid en syncope. Bijwerkingen die reden waren voor uitval kwamen vanaf een dosering van 6 tot 12 mg/dag significant vaker voor dan bij placebo (OR 2,7).

In de IDEAL-study (n = 1195) werden transdermale pleisters met twee verschillende doseringen rivastigmine (17,4 mg/dag; 20 cm² en 9,6 mg/dag; 10 cm²) vergeleken met orale behandeling van 12 mg/dag en placebo (Langendam, 2011). De pleister met een afgifte van 9,6 mg/dag bleek even effectief op de ADAS-cog schaal als de orale behandeling, maar gaf minder bijwerkingen, terwijl de pleister met een afgifte van 17,4 mg/dag niet duidelijk effectiever was, maar wel meer bijwerkingen gaf dan de pleister met afgifte van 9,6 mg/dag en de orale dosering van 12 mg/dag. Het bijwerkingenprofiel van de pleister was sterk vergelijkbaar met de orale behandeling, maar de pleister met een afgifte van 9,6 mg/dag leidde tot significant minder misselijkheid, braken, gewichtsverlies en duizeligheid. De pleister met dosering van 17,4 mg/dag is in Nederland niet verkrijgbaar.

In een review over rivastigminepleisters worden ook de dermatologische bijwerkingen van de verschillende pleisters beschreven. De kleinste pleister (4,6 mg/dag, 5 cm²) gaf in 98,2% van de gevallen geen of slechts lichte huidreacties, terwijl dit bij de pleister met afgifte van 9,6 mg/dag (10 cm²) in 89,6% van de gevallen werd gerapporteerd. De meeste huidreacties ontstonden na een behandeling van één tot vier maanden op de plaats van de pleister en namen af na verwijdering van de pleister. Er werden geen ernstige huidreacties beschreven waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk werd geacht (in interventie- noch in controlegroepen). Voor de pleisters van resp. 5 en 10 cm² waren de meest genoemde bijwerkingen erytheem (1,3% en 7,6% versus 0,4% en 1,7% voor placebo) en pruritus (1,1% en 6,7% versus 0 en 1,8% voor placebo). Slechts in 0,8% en 1,9% van de gebruikers van resp. de kleine en grote pleister werd gesproken van een 'ernstige' huidreactie.

In een dubbelblinde, RCT (n=567) vergeleken Cummings et al., gedurende 48 weken de effectiviteit van een rivastigminepleister van 10 cm² (9,5 mg/dag) met die van 15 cm² (13,3 mg/dag) bij patiënten met lichte tot matige ziekte van Alzheimer, na een open label fase van 24 tot 48 weken met de 10 cm² pleister (Cummings, 2012). Er werden meer bijwerkingen gerapporteerd in de groep met de grotere pleister. Dit betrof met name de gastro-intestinale (resp. 29,3% en 19,1%), psychiatrische (25,4% en 21,6%) en neurologische (21,4% en 18,4%) verschijnselen. Er werd geen verschil gevonden in dermatologische bijwerkingen, zoals erytheem en pruritus. Er was geen verschil in zeer ernstige bijwerkingen (SAE's).

Galantamine

Een Cochrane review (10 RCT's, n = 6805) toonde bij zes maanden gebruik van 8 tot 24 mg/dag galantamine op basis van een analyse van alle geïncludeerde patiënten een gunstig effect op de ADAS-Cog en bij een inname 16 tot 24mg/dag op de klinische indruk (Langendam, 2011). In onderzoeken met galantamine kwamen bijwerkingen voor bij 79% tot 84% van de patiënten in de behandelgroepen versus 62% tot 70% in controlegroepen. Vergelijkbaar met rivastigmine kwamen gastro-intestinale bijwerkingen vaker voor in de behandelgroepen,

toenemend met de dosering. Zo nam de OR voor misselijkheid toe van 2.9 (95% BI 1.7-5.3) voor 16mg/dag, tot 4.6 (95% BI 3.0-7.0) voor 32mg/dag. Bijwerkingen die minstens 5% vaker voorkwamen in de behandelgroepen waren gastro-intestinaal (misselijkheid, braken, diarree, anorexie en buikpijn). Andere veel gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn, duizeligheid, tremor en agitatie.

Bijwerkingen die reden waren voor uitval over een periode van zes maanden waren vanaf een dosering van 16 mg/dag significant hoger dan placebo (16 tot 24 mg/dg met vertraagde afgifte: OR 1.9; 24 mg/dag: OR 2.1; 32 mg/dag: OR 3.6) (Langendam, 2011).

Cholinesteraseremmers (algemeen)

In een cohortonderzoek werd gebruik van cholinesteraseremmers (n = 19.803) vergeleken met geen gebruik (n = 61.499), over een periode van twee jaar. Inclusiecriteria waren: dementie, zelfstandig wonen en geen opname vanwege syncope in het voorgaande jaar. Ziekenhuisopname in verband met syncope werd vaker gerapporteerd bij gebruik van cholinesteraseremmers dan bij geen gebruik (31,5 vs 18,6 per 1000 persoonsjaren, HR 1,76 95%-BI 1,57-1,98). Ook bradycardie (HR 1,69, 95%-BI 1,32-2,15), pacemakerimplantatie (HR 1,49, 95%-BI 1,12-2,00) en heupfracturen (HR 1,18 95%-BI 1,04-1,34) kwamen vaker voor bij cholinesteraseremmergebruikers (Langendam, 2011).

In een meta-analyse van 54 RCT's werd gekeken naar het risico van cholinesteraseremmers en memantine op vallen, syncope en hieraan gerelateerde gebeurtenissen onder ouderen met cognitief functieverlies of dementie (Kim, 2011). Voor cholinesteraseremmers konden gegevens uit 40 studies worden gepoold. Syncope (131/8227, 1,6%) bleek significant vaker voor te komen onder gebruikers van cholinesteraseremmers (OR 1,53; 95% BI 1,02-2,30), maar dit gold niet voor vallen (OR 0,88; 0,74-1,04), fractuur (1,39; 95%BI 0,75-2,56) of (overige) letsels (1,13; 95%BI 0,87-1,45).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat gerelateerd aan effectiviteit (cognitief functioneren, algemeen dagelijks functioneren en neuropsychiatrische symptomen) is als matig beoordeeld, omdat in geen van de RCT's intention-to-treat analyse is toegepast.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat gerelateerd aan effectiviteit (cognitief functioneren, algemeen dagelijks functioneren en neuropsychiatrische symptomen) is als matig beoordeeld, omdat in geen van de RCT's intention-to-treat analyse is toegepast.

Conclusies

Uitkomstmaat: effectiviteit

Cholinesteraseremmers bij ziekte van Alzheimer

Matig GRADE	Bij patiënten met geringe tot matig ernstige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer is er een gunstig effect van alle drie de acetylcholinesterase remmers (donepezil, galantamine en rivastigmine) op de cognitie, functionele en globale uitkomst. <i>Langendam, 2011, NICE 2011</i>
Matig GRADE	Het is aangetoond dat donepezil bij patiënten met dementie op basis van de ziekte van Alzheimer neuropsychiatrische symptomen niet gunstig beïnvloedt, voor rivastigmine kan geen uitspraak worden gedaan en voor galantamine is het effect gering. <i>NICE, 2011</i>
Matig GRADE	Het is aannemelijk dat de rivastigmine in pleistervorm even effectief is als rivastigmine-capsules en gepaard gaat met minder gastro-intestinale bijwerkingen. Het is aannemelijk dat rivastigmine-pleister in hogere dosis (13,3mg/dag) geen beter effect heeft op cognitie dan de pleister met een dosis van 9,5 mg/dag, maar wel gepaard gaat met meer bijwerkingen. <i>Cummings, 2012 Langendam, 2011</i>
Matig GRADE	Het is aannemelijk dat galantamine een kleine, maar significante verbetering geeft op cognitie bij oudere geïnstitutioneerde Alzheimer-patiënten met ernstige dementie maar geen effect heeft op ADL. <i>Burns, 2009</i>
Matig GRADE	Het is aannemelijk dat voortzetten van behandeling met donepezil bij thuiswonende patiënten met ernstige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer minder snelle achteruitgang geeft op cognitie en ADL ten opzichte van patiënten die donepezil stakten. De effecten zijn evenwel gering. Er werd geen gunstig effect gezien op neuropsychiatrische symptomen. <i>Howard, 2012</i>
Matig GRADE	Het effect van de combinatie therapie van memantine met cholinesteraseremmer in vergelijking met monotherapie met cholinesterase remmer op cognitief functioneren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer met een matige tot ernstige dementie is niet eenduidig. Er is geen bewijs voor een positief effect op dagelijks functioneren, neuropsychiatrische symptomen of kwaliteit van leven in vergelijking

	met monotherapie met cholinesterase remmer of memantine. Er is geen bewijs voor effect op kwaliteit van leven en uitstel opname in verpleeghuis <i>Howard, 2012; Fairmond, 2012; Langendam, 2011</i>
--	---

Cholinesteraseremmers bij vasculaire demantie

Matig GRADE	Er kan geen duidelijke conclusie worden getrokken over het effect van cholinesteraseremmers bij patiënten met vasculaire demantie. De onderzoeksresultaten zijn tegenstrijdig en er is grote uitval van patiënten, met name in de behandelde groepen. De effecten die gevonden zijn gering en lijken niet klinisch relevant. <i>NICE 2011; Roman 2010</i>
----------------	--

Cholinesteraseremmers bij demantie met Lewy bodies/demantie bij de ziekte van Parkinson

Matig GRADE	Het is aannemelijk dat het gebruik van rivastigmine of donepezil enig effect heeft bij patiënten met PDD op globaal functioneren, cognitie van, gedragsproblemen en de ADL. De effecten op DLB zijn minder duidelijk. Bij patiënten met Lewy body demantie is er bewijs van matige kwaliteit dat rivastigmine gunstig effect heeft op neuropsychiatrische symptomen. <i>NICE, 2011; Rolinski 2012</i>
----------------	---

Overig

-	Er kan geen uitspraak worden gedaan over verschillen in effectiviteit tussen cholinesteraseremmers op basis van head-to-head vergelijkende studies. <i>Bond, 2010</i>
-	Er zijn geen gegevens over effect van cholinesteraseremmers op kwaliteit van leven, mortaliteit of institutionalisering bij demantie. Lange termijn gegevens (>52 weken) ontbreken. <i>NICE, 2011</i>

Uitkomstmaat: bijwerkingen

-	De meest gerapporteerde bijwerkingen (>10%) van cholinesteraseremmers zijn gastro-intestinaal van aard (misselijkheid, braken, diarree, anorexie en buikpijn). Minder vaak (<5%) komen hoofdpijn, duizeligheid en syncope voor. De bijwerkingen nemen toe met de dosering en leiden vaker tot stoppen met medicatie. <i>NICE, 2011; Langendam, 2011</i>
-	Er zijn aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen (syncope (1 tot 2%), ritme- en geleidingsstoornissen (<1%) en pacemakerimplantatie (<1%)) bij gebruikers van cholinesteraseremmers. <i>NICE, 2011; Langendam, 2011</i>

Referenties

Burns A. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jan;8(1):39-47.

Cummings J. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(5):341-53.

Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ* 2012; 2:e000917. doi:10.1136.

Howard 2012 Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease *N Engl J Med* 2012;366:893-903.

Kim DH, Brown RT, Ding EL, et al. Dementia Medications and Risk of Falls, Syncope, and Related Adverse Events Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Geriatr Soc*, 2011;59(6):1019–1031.

Langendam MW, Hooft L, Heus P, et al. Medicamenteuze en nietmedicamenteuze interventies voor patiënten met dementie: scoping review. Dutch Cochrane Centre, 2011.

NICE, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease NICE technology appraisal guidance 217 (review of NICE technology appraisal guidance 111), 2011.

Rolinski, Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease (Review) 2012 The Cochrane Collaboration.

Roman GC. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke*. 2010;41(6):1213-21.