

Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer

J.G. STOROSUM, W.A. VAN GOOL, A.J.A. ELFERINK, B.J. VAN ZWIETEN

SAMENVATTING Door de Europese registratie van rivastigmine (Exelon) is er in Nederland een middel op de markt verschenen met als indicatie 'symptomatische behandeling van patiënten met milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimer-type'.

In dit artikel worden de resultaten van onderzoek naar rivastigmine en andere cholinesteraseremmers besproken. Het is de vraag of de effecten die in deze studies gevonden worden, enige klinische relevantie hebben. Responders, patiënten met klinisch relevante verbetering, worden in zeer lage percentages gevonden, in zowel de actieve behandelgroepen als in de placebogroepen. Studies met een duur van zes maanden bij patiënten met een lichte tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer (AD) zijn waarschijnlijk te kort om werkzaamheid op een overtuigende manier aan te tonen. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 9, 519-527]

TREFWOORDEN cholinesteraseremmers, ziekte van Alzheimer

Dementie wordt gekenmerkt door intellectueel verval, veranderingen in de persoonlijkheid en gedragsstoornissen. De meest voorkomende vorm van dementie is de ziekte van Alzheimer (AD). In 50% van de gevallen van dementie gaat het om AD (Raymond 1997).

De ziekte van Alzheimer kent een progressief verloop. De diagnose wordt gesteld op basis van de klinische symptomen, het beloop en het uitsluiten van andere oorzaken van dementie. Twee tot vier procent van de bevolking boven de vijftenzestig jaar lijdt aan de ziekte van Alzheimer (DSM-IV 1994), in Nederland zijn er circa 150.000 patiënten.

De ziekte van Alzheimer gaat gepaard met verlies van cholinerge neuronen (Perry e.a. 1999). Dit feit heeft begin jaren tachtig geleid tot de gedachte dat herstel van het cholinerge tekort zou kunnen leiden tot functionele verbetering. De eerste klinische onderzoeken waarin deze gedachte werd getoetst, hadden echter negatieve

resultaten. Door sommigen werd dit toegeschreven aan te kleine studiepopulaties, 'cross-over' methodologie met onvoldoende tussentijd, te lage dosering of niet gevoelige uitkomstmaten (Wilcock & Harrold 1995). De afgelopen jaren zijn er echter enkele grote studies uitgevoerd met een parallelle onderzoeksopzet en met verschillende doseringen, om de werkzaamheid aan te tonen bij de 'symptomatische behandeling van lichte tot matige AD'. De meeste studies zijn uitgevoerd met stoffen die het enzym cholinesterase remmen. Deze studies zijn slechts voor een deel gepubliceerd. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de werkzaamheid en schadelijkheid van cholinesteraseremmers zoals beschreven in recent gepubliceerde studies, aangevuld met ander openbaar toegankelijk materiaal zoals het European Public Assessment Report van rivastigmine (EPAR 1998) en de Summary of Product Characteristics van het Verenigd Koninkrijk van donepezil (SPC 1998).

METHODOLOGIE

Dit overzicht gaat uitsluitend over onderzoeken die na 1993 zijn gepubliceerd. Deze studies hadden alle een vrijwel identieke methodologie. Het ging steeds om parallelle, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met verschillende doseringen van het testproduct. De studieduur bedroeg steeds ongeveer een half jaar. De primaire uitkomstmaten in de studies zijn:

Alzheimer's Disease Assessment scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog) (Rosen e.a. 1984) De ADAS-Cog is een schaal met elf onderdelen die betrekking hebben op geheugen, oriëntatie, taal, visuo-constructie en praxis. De score neemt toe bij toenemende dementie van 0 tot 70. Bij een patiënt met lichte tot matige AD is de score 15 tot 25 punten. De schaal is niet lineair; patiënten met lichte of ernstige dementie gaan gemiddeld minder punten per jaar achteruit.

Clinician interview based impression of Change-plus (CIBIC-plus) (Schneider e.a. 1977) De CIBIC-plus is een globale evaluatie van verandering in de klinische toestand en is bedoeld om te bepalen of de effecten van een middel tegen dementie groot genoeg zijn om waargenomen te worden door een ervaren clinicus.

Een onafhankelijk clinicus scoort zijn klinische indruk omtrent voor- of achteruitgang van de patiënt ten opzichte van het begin van de studie door middel van een semi-gestructureerd interview met patiënt en verzorger. De clinicus is in principe niet op de hoogte van de resultaten van de psychometrische metingen, laboratoriumwaarden en eventuele bijwerkingen. Met de blinding kunnen problemen ontstaan als de primaire verzorger de informant is tijdens het interview. In de verschillende onderzoeken werden aangepaste versies van deze schaal gebruikt met kleine onderlinge verschillen.

De clinicus kan de patiënt als volgt scoren op de 7-puntsschaal: 1 heel erg verbeterd, 3 mini-

maal verbeterd, 4 geen verandering, 5 minimaal verslechterd, 7 heel erg verslechterd.

ADL (Activity of Daily Living)-schalen Dit zijn schalen die het dagelijks functioneren van de patiënt proberen te meten, bijvoorbeeld *Instrumental Activities of Daily Living (ADL)* (Lawton e.a. 1969), *Progressive Detoriation Scale (PDS)* (Dejong e.a. 1989) of *Disability Assessment in Dementia (DAD)* (Cummings e.a. 1994), zoals de mate waarin de patiënt bijvoorbeeld in staat is tot het doen van klussen in huis, het voeren van een telefoongesprek of het regelen van de financiën. Deze lijsten worden vaak ingevuld door de verzorger van de patiënt en lijken een belangrijke klinische en maatschappelijke relevantie te hebben omdat ze de verandering (verbetering) in functioneren in het perspectief zetten van dagelijkse activiteiten.

PATIËNTEN

De patiënten die in de studies werden geïncludeerd, voldeden aan diagnostische criteria voor AD zoals geformuleerd in de DSM-III-R/IV of door het National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS). De ernst van de ziekte werd bepaald met behulp van de Mini Mental State Examination (MMSE). In de studies diende de MMSE-score te liggen tussen de 10 en 26 punten, hetgeen overeenkomt met lichte tot matige AD.

RESULTATEN

Tacrine (Cognex) Tacrine is een reversibele cholinesteraseremmer. Tacrine is in de VS en tien Europese landen geregistreerd, maar niet in Nederland. De studie van Knapp e.a. (1994) met een duur van dertig weken laat geen conclusie toe wat betreft de werkzaamheid omdat de uitval onacceptabel hoog is. In totaal vielen 384/653 (59%) patiënten uit voor het eind van de studie. In 74% (285/384) van de gevallen was de uitval te wijten aan bijwerkingen, en 5% (19/384) viel uit van-

wege gebrek aan werkzaamheid. In de 160 mg-groep viel 70% van de patiënten voortijdig uit. De belangrijkste reden om de studie te staken in de tacrinegroepen was een verhoging van het ALT (28%). Precieze data per behandelgroep ontbreken

echter voor zowel uitval als werkzaamheid parameters.

De studie van Knapp e.a. (1994) laat een gemiddeld verschil tussen de hoogste dosering (160 mg) en placebo (= effectgrootte) zien van 2.2

TABEL 1 Overzicht van de studies

A: Algemene gegevens/uitvallers						
Geneesmiddel Bron	Dosering	Duur	Aantal patiënten	Bijwerkingen	Uitval door onvoldoende effect	Totaal
Tacrine (Knapp e.a. 1994)	80 mg	30	60	-	-	53%
	120 mg	weken	174	-	-	69%
	160 mg		238	-	-	72%
	placebo		181	-	-	38%
Donepezil (Rogers e.a. 1998, SPC 1989)	5 mg	24	154	5%	-	15%
	10 mg	weken	157	16%	-	32%
	placebo		162	7%	-	20%
Metrifonaat (Morris e.a. 1998)	0.65/kg/day/ placebo	26 weken	273 135	12% 4%	1% 3%	21% 12%
	Rivastigmine Studie B351 (EPAR 1998)	9 mg 6 mg 3 mg placebo	26 weken	178 176 175 173	34% 21% 10% 12%	- - - -
Rivastigmine Studie 352 (EPAR 1998; Corey-Bloom e.a. 1998)	6-12 mg	26	231	29%	0%	35%
	1-4 mg	weken	233	8%	0%	15%
	placebo		235	7%	2%	16%
Rivastigmine Studie 303 (EPAR 1998; Rösler e.a. 1999)	6-12 mg	26	243	23%	1%	32%
	1-4 mg	weken	243	7%	1%	14%
	placebo		239	7%	1%	13%

- Geen of geen specifieke data in het artikel te vinden.

EPAR (European Public Assessment Report) is het wetenschappelijke rapport van de CPMP (Committee for Propriety Medicinal Products).

SPC: Informatie uit de UK Summary of Product Characteristics.

TABEL 1 Overzicht van de studies

Geneesmiddel		ADAS-Cog ¹		CIBIC-plus		Responders ²		Responders ³	
Bron	Dosering	Baseline	Gemiddelde verbetering	Gemiddelde score		I	II		
(Knapp e.a. 1994)	Tacrine 80 mg	30.9	-	-	-	-	-	-	-
	120 mg	28.5	-	-	-	-	-	-	-
	160 mg	28.0	+0.5	-	27%	-	-	-	-
	placebo	29.2	+2.5	-	20%	-	-	-	-
(Rogers e.a. 1998; SPC 1989)	Donepezil 5 mg	26.3	-0.7	4.15	38%	18%			
	10 mg	27.4	-1.1	4.07	54%	21%			
	placebo	27.3	+1.8	4.51	27%	10%			
(Morris e.a. 1998)	Metrifonaat 0.65/kg/day	22.9	-	-	-	-	-	-	-
	placebo	20.4	-	-	-	-	-	-	-
Studie B351 (EPAR 1998)	Rivastigmine 9 mg	21.5	+1.2	4.1	Alleen	Alleen			
	6 mg	21.7	+0.9	4.2	gepoolde data	gepoolde data			
	3 mg	22.0	+1.7	4.2	van de studies:	van de studies:			
	placebo	21.7	+2.4	4.2					
Studie 352 (EPAR 1998; Corey-Bloom e.a. 1998)	Rivastigmine 6-12 mg	22.3	+0.3	4.2	rivastigmine	rivastigmine			
	1-4 mg	22.4	+2.4	4.2	6-12 mg: 25%	6-12 mg: 10%			
	placebo	21.7	+4.1	4.5	placebo: 12%	placebo: 6%			
					(EPAR 1998)	(EPAR 1998)			
Studie 303 (EPAR 1998; Rösler e.a. 1999)	Rivastigmine 6-12 mg	23.6	+1.4	4.2					
	1-4 mg	23.9	-0.3	3.9					
	placebo	23.3	+1.3	4.4					

- Geen of geen specifieke data in het artikel te vinden.

1. Een toename in de ADAS-Cog wijst op een toename van de ernst in cognitieve stoornissen.

2. Responders I: patiënten met 4 punten vooruitgang op de ADAS-Cog.

3. Responders II: patiënten met 4 punten vooruitgang op de ADAS-Cog en geen achteruitgang op andere schalen.

punten (95% CI 3.5 tot 0.8) op de ADAS-Cog-schaal en van -0.2 punten (95% CI 0.4 tot -0.01) op de CIBIC-schaal. ADL-data ontbreken.

Vierenvijftig procent van de patiënten in de

verschillende tacrinegroepen had ten minste één keer gedurende de studie een verhoging van het ALT. Klinisch relevante ALT-stijging (driemaal hoger dan de bovengrens) kwam voor bij 29% van

de patiënten die werden behandeld met tacrine. De meeste bijwerkingen waren van gastro-intestinale aard: misselijkheid (35%), diarree (18%), anorexia (12%), dyspepsie (11%), buikpijn (9%), gewichtsverlies (6%). Voorts was er frequent sprake van duizeligheid (14%), hoofdpijn (12%) en agitatie (9%).

Donepezil (Aricept) Donepezil is een reversibele acetylcholinesteraseremmer. De aanbevolen dosis is 5 mg per dag gedurende de eerste maand. Daarna kan de dosis verhoogd worden tot 10 mg. Dit is de maximale dosering. Donepezil is op dit moment niet geregistreerd in Nederland, maar wel in een aantal andere lidstaten van de EU en in de VS.

In de studie van Rogers e.a. (1998) bedroeg de effectgrootte in de groep met hoogste dosering 2.9 punten (95% CI 1.3 tot 4.5) op de ADAS-Cog-schaal, -1.4 punten (95% CI 0.2 tot 1.6) op de MMSE-schaal en 0.44 punten (95% CI 0.05 tot 0.83) op de CIBIC-plus-schaal. In deze studie werd geen ADL-lijst gebruikt.

Het percentage responders in de studie gedefinieerd als patiënten met een verbetering van ten minste 4 punten op de ADAS-Cog-schaal is in de 10 mg donepezilgroep 53.5% versus 27% in de placebogroep. In de SPC van de UK (SPC 1998) zijn responderdata van de gepoolde studies terug te vinden waarbij responders strikter werden gedefinieerd (zie tabel 1). Het percentage responders in de ITT-analyse is in de 10 mg donepezil-

groep 21% versus 10% in de placebogroep.

De belangrijkste bijwerkingen (incidentie van meer dan 5% en twee keer frequenter in de donepezil- dan in de placebogroep optredend) zijn: diarree, spierkramp, moeheid, misselijkheid, braken en slapeeloosheid. Minder frequent voorkomende bijwerkingen zijn: hoofdpijn, pijn, ongevallen, verkoudheid, darmklachten en duizeligheid. In zeldzame gevallen werd syncope, bradycardie, SA block en AV block waargenomen.

Rivastigmine (Exelon) Rivastigmine (Exelon) is het eerste cholinesteraseremmende middel dat verkrijgbaar is op de Nederlandse markt, voor de indicatie 'symptomatische behandeling van patiënten met milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimer-type'.

De aanbevolen dosering van rivastigmine bij het begin van de behandeling is 1.5 mg tweemaal daags, waarna, afhankelijk van de bijwerkingen, in zes weken de dosis geleidelijk verhoogd kan worden tot 6 mg tweemaal daags.

Inmiddels zijn twee studies gepubliceerd (Corey-Bloom e.a. 1998; Rösler e.a. 1999). Deze studies zijn samen met studie '351' terug te vinden in de EPAR (EPAR 1998). Tabel 2 toont de effectgrootte bij de hoogste dosering.

De waarden in deze tabel hebben betrekking op gemiddelde scoreveranderingen voor groepen van enkele honderden patiënten. In de EPAR heeft men een poging gedaan de kans op therapie succes te definiëren voor een individuele patiënt (EPAR 1998). Indien responders gedefinieerd worden als patiënten met een verbetering van ten minste vier punten op de ADAS-Cog-schaal, zonder dat er bij dezelfde patiënt tegelijkertijd sprake is van een verslechtering op de CIBIC-plus en PDS, werden er in de rivastigminegroep 10% en in de placebogroep 6% responders gevonden.

De belangrijkste bijwerkingen van rivastigmine zijn misselijkheid (waargenomen bij 38% van de patiënten in de rivastigminegroep versus 10% in de placebogroep), braken (23% in de rivastig-

TABEL 2

Studie	ADAS-Cog	CIBIC-plus	PDS
Exelon B351	1.5*	0.0	0.9
Exelon B352	3.8*	0.3*	3.4*
Exelon B303	1.6*	0.5*	2.3
Exelon Pooled	2.4*	0.3*	2.3*

* Statistisch significant beter dan placebo

tigminegroep versus 5% in de placebogroep) en duizeligheid. Door de gastro-intestinale bijwerkingen kan de patiënt afvallen (13% van de patiënten in de rivastigminegroep versus 5% in de placebogroep). De bijwerkingen zijn dosisafhankelijk. Verlaging van de dosering heeft echter negatieve consequenties voor de werkzaamheid.

Rivastigmine doorliep een Europese procedure en kwam op de Nederlandse markt nadat de CPMP de balans werkzaamheid/schadelijkheid positief had beoordeeld. Een minderheid van de CPMP-leden was het niet eens met die beslissing.

Metrifonate (Promen/Alzemat) In tegenstelling tot de andere drie genoemde cholinesteraseremmers is metrifonate een irreversibele remmer van deze enzymen. De aanbevolen dosis van dit middel hangt af van het gewicht van de patiënt: 60 mg voor patiënten met een gewicht van < 65 kg, 80 mg voor patiënten met een gewicht van > 65 kg. Dit is meteen de maximale dosering. Dit middel is niet geregistreerd in de VS en EU.

De gepubliceerde metrifonatestudie (Morris e.a. 1998) laat een gemiddelde effectgrootte in de groep met de hoogste dosering zien van 2,9 punten (95% CI 1,3 tot 4,4) op de ADAS-Cog-schaal en 0,28 punten (95% CI 0,06 tot 0,5) op de CIBIC-plus-schaal. De gebruikte ADL-lijsten laten geen statistisch significante verschillen zien tussen metrifonate en placebo. Responderdata op individueel niveau worden niet vermeld in de studie.

De bijwerkingen van dit middel met een incidentie van meer dan 5%, en twee keer zo vaak waargenomen in de metrifonategroep in vergelijking met de placebogroep, zijn: diarree, beenkramp en rhinitis. Andere bijwerkingen met een verschil van minder dan 5% tussen metrifonate en placebogroep zijn: misselijkheid (12% versus 10%) en braken (7% versus 4%). Dit middel, dat gelijkenis vertoont met de Vaponastrip (insecticide), kan spierzwakte geven met ernstige respiratoire problemen (Script 1998).

DISCUSSIE

De placebogecontroleerde studies uitgevoerd met de cholinesteraseremmers hebben alle min of meer eenzelfde proefopzet met dezelfde uitkomstparameters. De belangrijkste reden hiervoor is waarschijnlijk dat de studies in nauwe samenwerking met de FDA zijn uitgevoerd, waarbij de FDA advies gaf omtrent opzet, duur en parameters.

Ook in de EU-richtlijnen voor AD van de CPMP (1997) worden aanbevelingen gedaan omtrent het aantonen van de werkzaamheid. In deze richtlijn wordt aanbevolen om metingen te doen in drie verschillende gebieden die van belang zijn bij dementie: cognitie, ADL en globale klinische indruk. Voorts wordt nadruk gelegd op responders: patiënten die een klinisch relevante verbetering vertonen, zijnde een relevante verbetering in cognitie zonder een verslechtering op de andere twee gebieden (ADL en globale klinische indruk) na zes maanden behandeling. Een dergelijke evaluatie geeft – meer dan de getallen die betrekking hebben op groepsgemiddelden – antwoord op de vraag wat een patiënt kan verwachten van de behandeling. Het percentage patiënten in de verschillende placebogroepen dat voldoet aan dit criterium voor behandelingssucces (tabel 1), illustreert dat de gehanteerde voorwaarden niet oneigenlijk streng zijn. De termijn van zes maanden voorkomt dat producten met voorbijgaande effecten op alleen de cognitie, worden geregistreerd.

De placebogecontroleerde studies van de cholinesteraseremmers laten veelal een zeer geringe verslechtering of een lichte verbetering zien bij de actieve groepen. Deze minimale verandering ten opzichte van baseline is statistisch significant ten opzichte van placebo op de ADAS-Cog- en de CIBIC-plus-schaal. Het is echter de vraag of de gevonden verschillen enige klinische relevantie hebben. De globale klinische indruk wordt in de studies vastgelegd op de CIBIC-plus-schaal. Alhoewel er nogal wat kritiek kan zijn op deze lijst (onder andere niet voldoende sensitief

om een verschil te kunnen aantonen), komt hij wel overeen met de dagelijkse praktijk, waarin de clinicus niet zozeer vaart op psychometrische testen, laboratoriumwaarden of bijwerkingen, maar afgaat op zijn klinische indruk. Opvallend is dat de gemiddelde CIBIC-plus-score in de placebogroepen aan het eind van alle studies in de buurt blijft van de 4 (= geen verandering). Dit zou erop kunnen wijzen dat studies van een half jaar in AD te kort zijn om een duidelijke verslechtering op te merken, of dat alleen al inclusie in een studie leidt tot stabilisatie van het ziekteproces. Ook in groepen waar actieve stoffen werden gegeven, blijft de CIBIC in de buurt van de 4, overeenkomend met stabilisatie. Dat er op de CIBIC-plus-schaal ook statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo te zien zijn, zegt vooral iets over het grote aantal patiënten dat geïncludeerd is. Een effectgrootte (verum minus placebo) van 0.3 op de CIBIC-plus-schaal in groepen van circa tweehonderd patiënten is weliswaar statistisch significant, maar heeft op individueel niveau geen klinische betekenis.

Responderdata gedefinieerd zoals in de E U-richtlijnen zijn slechts beschikbaar voor de gepoolde studies van de middelen rivastigmine en donepezil (EPAR 1998). Wederom kwam het tot statistisch significante verschillen voor de actieve middelen ten opzichte van placebo. Het percentage responders in zowel de actieve groepen als in de placebogroepen is echter erg laag. Met betrekking tot rivastigmine werd geconcludeerd dat dit middel bij een zeer klein aantal patiënten (4%) enige therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo (tabel 1). Dit betekent dat veel patiënten voor niets behandeld worden, terwijl ook deze patiënten wel last hebben van bijwerkingen.

Een geringe therapeutische winst bij een tevoren onbehandelbare aandoening zou toch een belangrijke ontwikkeling kunnen betekenen. Op grond van verschillende aspecten van de onderzoeken naar cholinesteraseremmers kan echter getwijfeld worden aan de validiteit van de statistisch significante, kleine therapeutische

effecten (Van Gool 1999). Zo is bijvoorbeeld de vraag gerechtvaardigd of in alle onderzoeken de blinding tot en met het einde van de studie wel gewaarborgd was. Patiënten, en in dit geval misschien belangrijker: verzorgers, worden tevoren uitgebreid voorgelicht omtrent mogelijk te verwachten cholinomimetische effecten, onder andere op het maagdarmkanaal. De hoge frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen (zie boven) maakt aannemelijk dat in een aanzienlijk percentage van de patiënten de blinding van de behandelingsmodaliteit wel eens verbroken zou kunnen zijn. Hierdoor zou een systematische vertekening kunnen zijn ontstaan, die wellicht de kleine effecten voor een deel verklaart.

Bovendien hebben Schneider e.a. proberen te schatten welke fractie van alle patiënten vertegenwoordigd is in trials (Schneider e.a. 1997). Hiertoe werd een niet geselecteerde populatie van 3500 AD-patiënten beoordeeld aan de hand van in- en exclusiecriteria van de verschillende trials. Slechts 5% tot 8% van de totale populatie bleek in aanmerking te komen voor de betreffende onderzoeken. Medicatiegebruik (antidepressiva, neuroleptica, sedativa) en comorbiditeit vormden de meest frequent voorkomende reden voor exclusie uit de onderzochte studies. Hieruit volgt dat de resultaten uit deze onderzoeken niet zonder meer geëxtrapoleerd kunnen worden naar 'gewone' patiënten met AD in de klinische praktijk, die frequent psychofarmaca gebruiken en ook vaak lijden aan comorbiditeit.

Er is voorzover ons bekend geen ADL-lijst die gevalideerd is voor Alzheimer-patiënten. Dat is waarschijnlijk de reden dat iedere onderzoeker zijn eigen ADL-lijst gebruikt. Op deze lijsten zijn soms wel en soms geen statistisch significante verschillen aantoonbaar tussen actieve behandeling en placebo, maar onder andere door gebrek aan validatie blijft het onduidelijk hoe deze resultaten precies geïnterpreteerd moeten worden. Validatie zou echter zeer welkom zijn, omdat verbetering van cognitie gekoppeld aan verbetering in functie de klinische interpretatie van de resultaten zou kunnen vereenvoudigen.

De bijwerkingen van de onderzochte geneesmiddelen zijn terug te voeren op het farmacodynamische profiel. Cholinesteraseremmers zullen altijd ook perifeer zorgen voor cholinerge bijwerkingen. Deze bijwerkingen zijn enigszins verschillend per middel. Zo wordt bij metrifonate spierzwakte gevonden en bij de andere middelen een hoge incidentie aan gastro-intestinale bijwerkingen. Al deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk. Lager doseren zal leiden tot minder bijwerkingen, maar gezien de smalle therapeutische breedte van de middelen heeft dat onmiddellijk negatieve consequenties voor de werkzaamheid.

De sectie Psychiatrie voor Ouderen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie heeft naar aanleiding van de registratie van rivastigmine het initiatief genomen tot een bijeenkomst waarin leden van verschillende relevante disciplines werden uitgenodigd om over vragen onder andere betreffende klinische relevantie voor de dagelijkse praktijk te discussiëren (Verhey e.a. 1998). Ook in deze bijeenkomst kon de vraag of het effect van cholinesteraseremmers klinisch relevant was, niet worden beantwoord. Het wekken van valse hoop bij familie en verzorgers van patiënten werd als belangrijkste valkuil opgemerkt. Tevens werd ervoor gepleit deze middelen alleen toe te passen in het kader van wetenschappelijk onderzoek en (of) onder goed gecontroleerde omstandigheden ten aanzien van diagnostiek en evaluatie.

CONCLUSIE

Bij lichte tot matige AD laten de studies die verricht zijn met cholinesteraseremmers een zeer beperkt effect op het cognitief functioneren zien. Het is de vraag of deze effecten enige klinische relevantie hebben. Een zinvolle manier om de klinische relevantie te beoordelen is de responderresultaten in ogenschouw te nemen. Responders zijn patiënten die een klinisch relevante werkzaamheid vertonen. Responders worden volgens de EU-richtlijn gedefinieerd als

patiënten met 4 punten vooruitgang op de ADAS-Cog en geen achteruitgang op andere schalen. De studies waarvan de resultaten op een dergelijke manier kunnen worden beoordeeld, laten slechts een zeer gering voordeel zien in de actieve groepen ten opzichte van de placebo.

Voorts laten de studies zien dat een half jaar onderzoek bij patiënten met een lichte tot matige vorm van AD waarschijnlijk erg kort is.

Het ligt in de verwachting dat er in de nabije toekomst meer studies van verschillende cholinesteraseremmers gepubliceerd zullen worden. Deze studies zullen gezien het werkingsmechanisme waarschijnlijk vergelijkbare, bescheiden effecten laten zien. Op grond van het farmacodynamische profiel van cholinesteraseremmers zijn er bij al deze middelen perifere cholinerge bijwerkingen te verwachten.

LITERATUUR

- Corey-Bloom, J., Anand, R., & Veach, J. (1998). A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology*, 1, 55-65.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., e.a. (1994). The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Dejong, R., Osterlund, O.W., & Roy, G.W. (1989). Measurement of quality-of-life change in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics*, 11, 545-554.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington DC: APA.
- European Public Assessment Report van rivastigmine van de CPMP (1998). <http://www2.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/024398en.pdf>.
- Gool, W.A. van (1999). Efficacy of donepezil in Alzheimer's disease: Fact or artifact? *Neurology*, 52, 218.
- Knapp, M.J., Knopman, D.S., Solomon, P.R., e.a. (1994). A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *Journal of the American Medical Association*, 271, 985-991.
- Lawton, M.P., & Brodie, E.M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living (IADL). *Gerontologist*, 9, 176-186.

- Morris, J.C., Cyrus, P.A., Orazem, J., e.a. (1998). Metrifonate benefits cognitive, behavioral and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50, 1222-1230.
- Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease (1997). CPMP/EWP/553/95. <http://www2.eudra.org/humandocs/humans/EWP.htm>.
- Perry, E., Walker, M., Grace, J. e.a. (1999). Acetylcholine in mind: A neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neuroscience*, 22, 273-280.
- Raymond, D., & Maurice, V. (1997). *Principles of Neurology*, 6th ed. McGraw-Hill Book Company.
- Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., e.a. (1998). A 24 week, double-blind placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*, 50, 136-145.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C., & Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356-1364.
- Rösler, M., Anand, R., Cican-Sain, A., e.a. (1999). Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 318, 633-638.
- Schneider, L.S., Olin, J.T., Doody, R.S., e.a. (1997). Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study - Clinical global impression of change. *Alzheimer Disorder Association*, 11 (suppl.), S22-32.
- Schneider, L.S., Olin, J.T., Lynes, S.A., e.a. (1997). Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *Journal of the American Geriatric Society*, 45, 923.
- Script (1998). 19, 2374.
- SPC (Summary of Product Characteristics) van de UK van donepezil 1998.
- Verhey, F.R., Heeren, T.J., Scheltens, P., e.a. (1998). Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer: voorlopige aanbevelingen voor de praktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 38, 2091-2095.
- Wilcock, G.K., & Harrold, P.L. (1995). Treating Alzheimer disease. *Quarterly Journal of Medicine*, 88, 673-676.

AUTEURS

J.G. STOROSUM (psychiater), A.J.A. ELFERINK (arts klinisch epidemioloog) en B.J. VAN ZWIETEN (farmacoloog) zijn lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in Den Haag. J.G. Storosum is tevens werkzaam op de afdeling Psychiatrie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

W.A. VAN GOOL (neuroloog) is werkzaam op de afdeling Neurologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Correspondentieadres: Kalvermarkt 53, Postbus 16229, 2500 BE Den Haag.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3 juni 1999.

SUMMARY Cholinesteraseinhibitors and Alzheimer's dementia - *The European licensing of rivastigmine (Exelon) has made available on the market in the Netherlands a compound with the indication 'symptomatic treatment of mild to moderate severe Alzheimer's dementia'. This paper reviews the results of the studies of rivastigmine and other cholinesteraseinhibitors. It is questionable whether the effects found in these studies have any clinical relevance. Responders, patients with a clinically meaningful improvement, are seen in a very low percentage in both active compound groups and placebo groups. Studies with a duration of six months in patients with mild to moderate Alzheimer's dementia (AD) are probably too short to demonstrate efficacy convincingly.* [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 9, 519-527]

KEYWORDS Alzheimer's dementia, cholinesteraseinhibitors