

IS GALANTAMINE EEN WAARDEVOLLE AANWINST VOOR DE BEHANDELING VAN DEMENTIE?

De patiënt temidden van de evidentie

A. VAN DEN BRUEL, E. VERMEIRE, F. COOLS, B. SCHOENMAKERS, F. BUNTINX, B. AERTGEERTS

In de vorige artikels werd de lezer wegwijs gemaakt in achtereenvolgens de ontwikkeling van een PICO bij een klinisch probleem, de trapsgewijze elektronische zoektocht naar bruikbare literatuur en ten slotte de kritische beoordeling van de opbrengst ervan. Hierbij hebben de auteurs getracht de nodige theoretische basis of achtergrond aan te dragen om de verschillende stappen gemakkelijk te kunnen volgen en de nodige vaardigheden in te oefenen. Dit laatste artikel van de reeks toont waarmee de huisarts rekening moet houden wanneer hij de gevonden evidentie wil toepassen op de individuele patiënt.

C a s u s

Vandaag gaan we op huisbezoek bij Paul en Martha. Dit bejaarde echtpaar woont nog zelfstandig in hun eigen huis,

niettegenstaande bij Martha enkele jaren geleden dementie werd vastgesteld. Voor Paul is het niet altijd gemakkelijk om zowel de zorg voor zijn echtgenote op zich te nemen als het huishouden te beredderen.

De laatste tijd gaat het niet zo goed met Martha. Vorige week kon ze zich de namen van haar kleinkinderen niet meer herinneren. Voor Paul is dit alarmerend. Zullen ze nog wel in hun huis kunnen blijven? Als lid van de zelfhulpgroep van Alzheimer-patiënten, hoorde hij over medicijnen die zouden helpen. Hij kreeg een brochure mee over galantamine. *"Ik wil koste wat het kost met mijn vrouw hier samen blijven, dokter. Misschien kunnen die pillen haar wel zoveel goed doen dat ze terug beter wordt?"*

P a t i ë n t e n e v i d e n t i e

Op basis van bovenstaande casus belichten we in dit laatste artikel van de reeks de plaats van de patiënt temidden van de beschikbare evidentie. Vooraleer we de evidentie willen toepassen op onze individuele patiënt, moeten we een aantal zaken evalueren. Vooreerst of onze patiënt wel 'past' in de groep onderzochte patiënten. Daarna gaan we na of de statistisch significante uitkomsten voor de onderzochte groep ook klinisch relevant zijn. Ten slotte bekijken we wat dit allemaal betekent voor Martha, onze casuspatiënte.

Komt het profiel van onze patiënt voor in onderzoek?

Het profiel van onze patiënt verschilt weleens – qua leeftijd, geslacht, comorbiditeit en dergelijke – van dat van de personen in de klinische studies die de evidentie leveren. Ook de setting waarin de patiënt zich aanmeldt, in ons geval de huisartsengeneeskunde, is niet altijd identiek. Het gemiddelde effect van een behandeling in de eerste lijn komt bovendien niet per se overeen met dat van een behandeling in de tweede of derde lijn. Een eerstelijnspatiënt heeft immers een andere absolute kans om uit een interventie voordeel te halen. In het geval van dementie bijvoorbeeld, zijn patiënten die recent de diagnose van dementie kregen niet vergelijkbaar met patiënten die al jaren voor dementie door hun huisarts worden gevolgd. In de eerste groep hebben medicijnen mogelijk een groter potentieel effect dan in de tweede groep.

WELK ONDERZOEK?

In heel wat domeinen van de huisartsengeneeskunde is weinig of geen onderzoek gebeurd. Soms werd onderzoek verricht in een andere setting of met andere subjecten dan deze die we in de huisartsenpraktijk zien. Om de waarde van behandelingen, diagnostische tests, epidemiologisch onderzoek voor onze specifieke patiënt te kunnen inschatten, moeten we materiaal vinden dat zoveel mogelijk op hem van toepassing is. Soms komen we tot de vaststelling dat er geen onderzoek voorhanden is. Dit wil nochtans niet zeggen dat de be-

handeling niet werkt; we vinden er alleen geen wetenschappelijke onderbouwing voor. Misschien is die er wel, maar zoeken we gewoon niet goed. Het is dan nuttig de zoekvraag even te herbekijken. Bevat die niet te veel details die niet echt ter zake doen? Zoeken we breed genoeg? Zouden andere zoektermen een beter resultaat opleveren? Boor ook andere bronnen aan en leg de zoekvraag eventueel voor aan collega's.

EXTRAPOLEREN?

Wat doen we als we een studie vinden die wel het effect bestudeert van de behandeling die ons interesseert, maar bij totaal andere patiënten? Dan beoordelen we zelf of het resultaat al dan niet kan worden geëxtrapoleerd. Fysiopathologie en farmacologie kunnen hierbij helpen. Als we bijvoorbeeld weten dat nortryptiline bij patiënten met depressie bepaalde bijwerkingen heeft, dan mogen we veronderstellen dat sommige ervan (zoals droge mond en constipatie) waarschijnlijk ook optreden als het middel voor rookstop wordt gebruikt. Deze bijwerkingen zijn immers een algemeen kenmerk van die geneesmiddelenklasse (tricyclische antidepressiva). Er zullen echter ook verschillen zijn, vooral bij een andere dosis en een ander risicoprofiel van de patiënt. De kans op een overdosis met nortryptiline is vermoedelijk groter bij depressieven dan bij rokers. Extrapoleren is dus mogelijk, maar voorzichtigheid is geboden. We houden daarbij voor ogen dat we vertrekken van veronderstellingen die niet gesteund zijn op reële observaties.

GEEN EVIDENTIE

Het kan ten slotte nog altijd gebeuren dat er werkelijk geen evidentie is. Maar 'geen evidentie' betekent niet dat er geen effect is. We weten het gewoon niet. Ook hier kunnen we ons baseren op een aantal veronderstellingen. Het gebruik van antibiotica bij een ingegroeide teennagel, waarvoor zo goed als geen evidentie bestaat, is hier een goed voorbeeld. We nemen aan dat de genezing van een wondinfectie ook de pijn van de ingegroeide teennagel zal wegnemen en bevelen daarom vaak antibiotica aan. Maar is dit gerechtvaardigd en zijn patiënten hiermee daadwerkelijk gebaat? Of zullen ze integendeel schade ondervinden van de behandeling? We moeten hier dus terugvallen op onze klinische expertise en ons eventueel beroepen op de expertise van inhoudsdeskundigen en specialisten. En als er geen goede argumenten voor een behandeling bestaan: *'in dubio abstine'*.

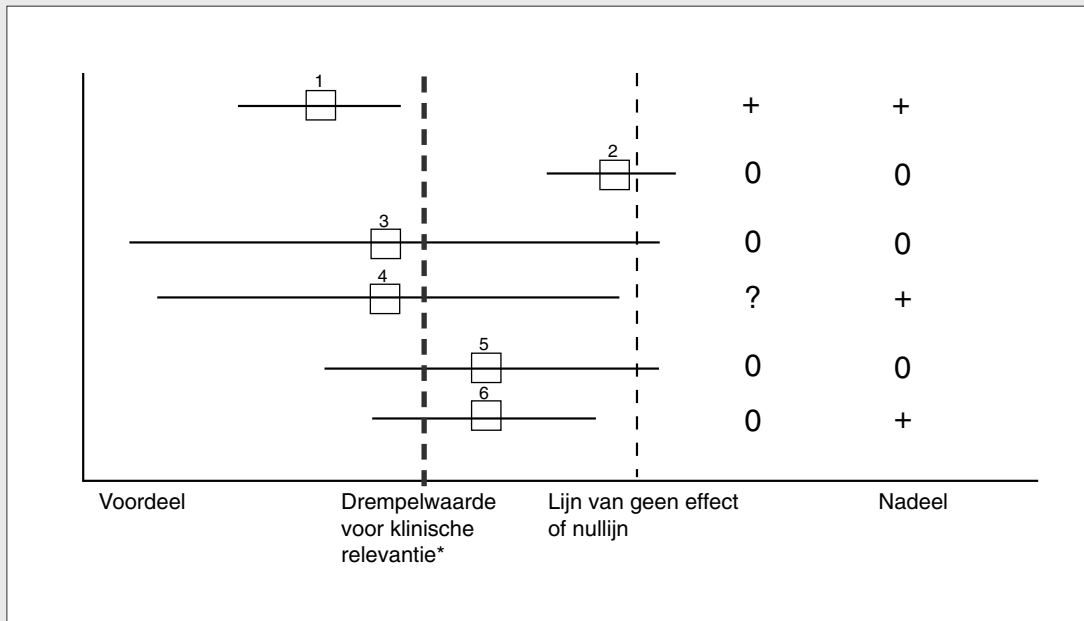
Is de statistisch significante uitkomst klinisch relevant?

INTERMEDIAIRE VERSUS HARDE EINDPUNTEN

Voor sommige aandoeningen lijken op fysiopathologische gronden heel wat uiteenlopende interventies zinvol. Om dit te staven bestaan er studies met intermediaire eindpunten: daling van de totale serumcholesterol of systolische bloeddruk, kwaliteit van leven ('quality of life') of kans op een nieuw hartinfarct. Maar de uiteindelijke doelstelling van de hulpverlener is de patiënt langer te laten leven, met, bijvoorbeeld in geval van hypertensie, zo weinig mogelijk cardiovasculaire complicaties. Deze harde eindpunten stellen het welzijn van de patiënt centraal. In het concrete geval van dementie geven artsen eerder de voorkeur aan producten die een effect hebben op het dagelijkse functioneren van een patiënt, dan aan deze die slechts een effect aantonen op een bepaalde cognitieve test. Ook mogelijke nevenwerkingen en kostprijs worden in beschouwing genomen.

HOE BEOORDELEN WE HARDE EINDPUNTEN?

Bij de beoordeling van harde eindpunten is het verschil tussen klinische relevantie en statistische significantie belangrijk. Een studie kan immers statistisch significante resultaten opleveren, die echter niet klinisch relevant zijn. Om dit verschil te verduidelijken, staan we even stil bij *figuur 1* (zie volgende blz.). De zwarte stippellijn is de grens tussen voor- en nadeel; het is de lijn van 'geen effect'. De drempelwaarde voor klinische relevantie (blauwe stippellijn) is arbitrair en wordt bepaald door de aard van het onderzochte probleem, de beroepsgroep en zo nodig door een breed maatschappelijk debat over de waarde (betekenis) van het effect en de prijs die er tegenover staat. Ook de eigen voorkeur van de patiënt speelt mee. De voor- en nadelen van een behandeling verschillen van patiënt tot patiënt. Bovendien hebben onze eigen waarden en voorkeuren als arts en als individu een invloed op het beslissingsproces. De evidentie levert de gegevens over statistische significantie. De klinische relevantie wordt daarentegen bepaald door de arts, rekening houdende met zijn patiënt en de maatschappij in het algemeen.



wit blokje = puntschatting van het effect
 horizontale zwarte lijn = betrouwbaarheidsinterval

* De drempelwaarde voor klinische relevantie is arbitrair.

Figuur 1: Klinische relevantie en statistische significantie van zes interventies.

Interventie 1

De puntschatting van het effect, het witte blokje, ligt ver van de lijn van geen effect in de voordeelzone. Het onderzoek vindt dus een positief effect van de interventie. Dit effect is bovendien statistisch significant omdat het 95 %-betrouwbaarheidsinterval (de lijn doorheen het blokje) ver uit de buurt blijft van de lijn van geen effect. Het 95 %-betrouwbaarheidsinterval betekent dat, als we het onderzoek honderdmaal zouden overdoen, de puntschatting in 95 % van de gevallen binnen dit interval zal liggen. Hoe nauwer het interval, hoe preciezer de schatting van het effect dus is.

Gaat het betrouwbaarheidsinterval wel door de lijn van 'geen effect', dan is het effect niet statistisch significant. Het is immers mogelijk dat het werkelijke effect (dat niemand kent en we door onderzoek enkel proberen te schatten) voorbij deze lijn ligt en er dus geen effect is. Misschien is er zelfs een nadeel of berust ons onderzoeksresultaat louter op een toevalseffect.

De puntschatting met het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval ligt ook voorbij de arbitraire lijn van de klinische relevantie. De onderzochte behandeling is bijgevolg niet alleen statistisch significant beter dan die waarmee ze wordt vergeleken, ze betekent ook een reële, klinisch relevante verbetering.

Interventie 2

Het effect van de interventie is statistisch niet significant. Hoewel de puntschatting in de voordeelzone ligt, overschrijdt het betrouwbaarheidsinterval de lijn van geen effect.

Interventie 3

De derde interventie ligt zowel met haar puntschatting als haar betrouwbaarheidsinterval in de voordeelzone. Het betrouwbaarheidsinterval gaat echter door de nullijn; het gevonden verschil is dus niet statistisch significant. Ook al lijkt het een veelbelovende, klinisch relevante behandeling, de schatting van het effect is niet precies genoeg (te breed betrouwbaarheidsinterval). Dit wordt veroorzaakt door een te kleine steekproef van patiënten. Een niet statistisch significante interventie kan ook niet relevant zijn. We zijn immers niet zeker of er wel een positief effect van de interventie kan worden verwacht; er is mogelijk zelfs een negatief effect.

Interventie 4

De vierde interventie ligt met haar puntschatting in de voordeelzone en is statistisch significant. Ook hier is het betrouwbaarheidsinterval heel breed. Bovendien bevindt het zich rechts in een gebied dat niet meer klinisch relevant is. Dus hier: wel statistisch significant, en mogelijk klinisch relevant, al is de schatting niet heel precies.

Interventies 5 en 6

De vijfde interventie is statistisch niet significant en net niet klinisch relevant. De zesde is daarentegen statistisch significant, maar evenzeer klinisch niet relevant. Ze heeft een nauwer betrouwbaarheidsinterval; het effect werd dus met meer precisie geschat dan in de vijfde interventie.

Wat betekent dit voor onze casus?

EBM geeft ons op deze manier instrumenten in handen om te *onderhandelen, behandeldoelen* af te spreken en met de patiënt te overleggen of een interventie voor hem relevant is of niet. We moeten ons steeds eerst afvragen wie onze patiënt nu eigenlijk is. Hoe oud is hij? Betreft het een man of een vrouw (sommige behandelingen werken beter bij mannen dan bij vrouwen of omgekeerd)? In het geval van Martha: hoe lang lijdt ze al aan dementie en wat verwacht zij, of eerder haar man, van de behandeling? Al deze factoren hebben een invloed op de mogelijke effectiviteit en de klinische relevantie van een behandeling.

WIE IS MARTHA?

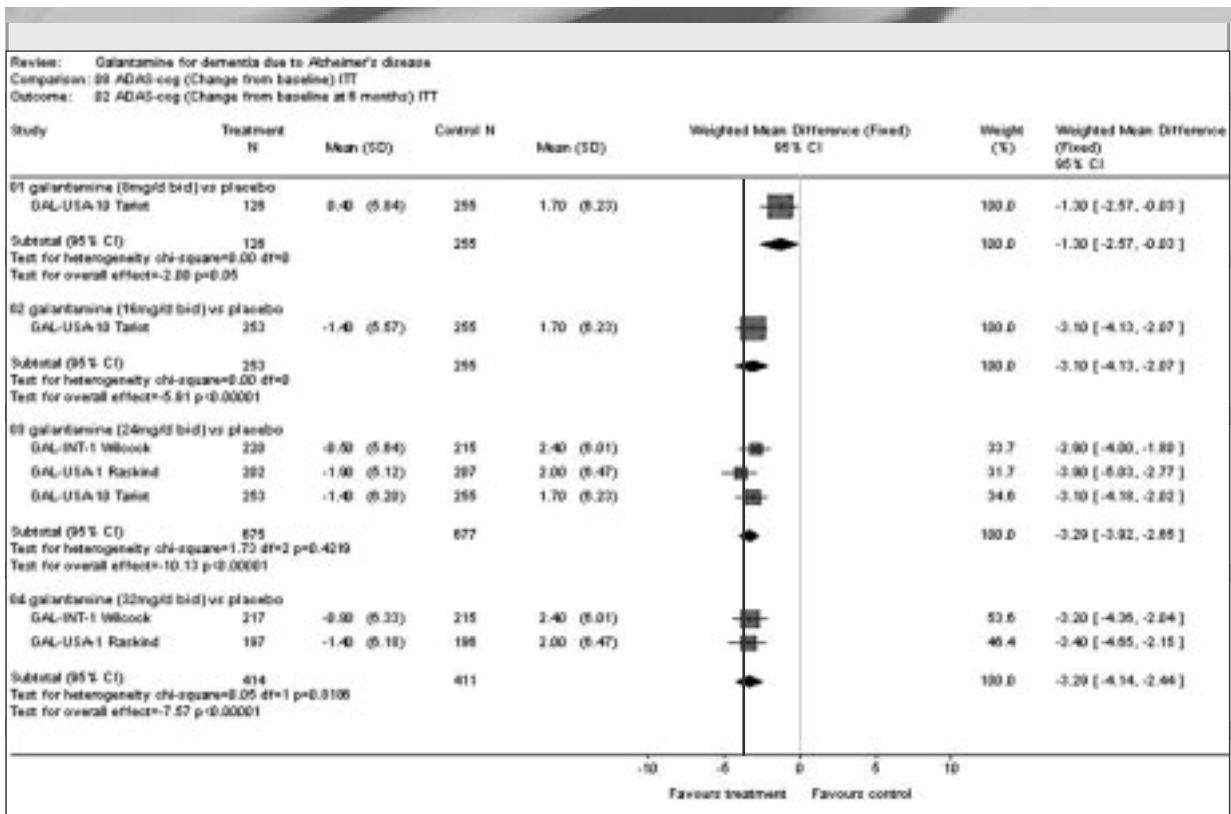
Martha is 84 jaar en lijdt sinds vier jaar aan dementie met toenemende cognitieve functiestoornissen. Haar activiteiten zijn afgenomen. Onlangs werd haar zorgbehoefte geëvalueerd aan de hand van een Katz-schaal. Ze kan zich niet meer zelfstandig wassen, aankleden of naar het toilet gaan. Wel kan ze nog alleen in en uit zetel of bed. Ze is continent en eet zonder hulp, op voorwaarde dat haar man het vlees snijdt of de boterhammen smeert. Enkele maanden geleden werd de Alzheimer Disease Assessment Scale, onderdeel cognitieve functies (ADAS-cog) afgenomen. Ze behaalde toen een score van 27 op 70. Bij onbehandelde patiënten daalt deze score gemiddeld met negen punten per jaar. Over Martha kunnen we ongetwijfeld nog meer vertellen, ze is tenslotte meer dan een opsomming van scores en functies.

VERWACHTINGEN

Wat verwacht Paul van de behandeling met galantamine? Wat hoopt of wenst hij in verband met Martha's ziekte? Binnenkort zijn ze 60 jaar getrouwd en daar hoort een jubileumfeest bij. Maar het vooruitzicht dat Martha de feestelijkheden niet bewust zou kunnen meemaken en dat ze de vele familieleden en vrienden niet meer zou herkennen, maakt Paul heel bedroefd. Op zo'n moment wordt hij, nog meer dan anders, geconfronteerd met het 'verlies' van zijn vrouw. Naar aanleiding van een gesprek hierover met lotgenoten van de zelfhulpgroep waarvan hij lid is, kreeg hij informatie over een nieuwe medicatie. Dat gaf hem hoop. De man van mevrouw X was daar toch veel helderder door geworden; hij kon zich opnieuw alleen wassen. En mevrouw Y vertelde dat haar moeder dankzij de medicatie alleen kon blijven wonen. Nochtans is niet iedereen overtuigd: de echtgenote van meneer Z moest van die pillen elke dag braken en niemand had het gevoel dat haar toestand verbeterde. Concreet koestert Paul de hoop dat Martha dankzij die medicatie zich de namen van de mensen uit haar omgeving beter zou herinneren en meer zou beseffen van de wereld rondom haar. Een verbetering van haar cognitieve functies, dus.

EVIDENTIE

Verschillende bronnen maken melding van het gebruik van galantamine in de behandeling van dementie (zie blz. 383). De Cochrane review¹ geeft voor elke uitkomst zogenaamde 'forest plots', waarmee de statistische significantie kan worden nagegaan. Zo geeft *figuur 2* de 'forest plot' weer van het effect van galantamine op de ADAS-cog-schaal, een schaal die de cognitieve functies inschat.



De grijze lijn is de lijn van geen effect; de blauwe lijn werd door ons toegevoegd als de arbitraire grens van klinische relevantie.

Figuur 2: Forest plot van het effect van galantamine op de ADAS-cog-schaal.

Statistische significantie

De grijze lijn is de nullijn, namelijk de lijn van 'geen effect'. Links van deze lijn is er een voordeel van behandeling, rechts een nadeel. De ADAS-cog-schaal is een continue schaal; dit wil zeggen dat het verschil tussen behandeling en placebo wordt uitgedrukt in het verschil van de gemiddelde score op deze schaal, de 'weighed mean difference'. Het eerste blokje bovenaan is de puntschatting voor het effect van 8 mg galantamine per dag. Dit effect ligt niet dicht bij de nullijn, het betrouwbaarheidsinterval gaat er juist niet door. Het effect is dus zeer klein, maar net statistisch significant. Het tweede blokje is de puntschatting voor 16 mg per dag. Ook hier is het effect statistisch significant, want zowel het blokje als het betrouwbaarheidsinterval vallen in de voordeelzone.

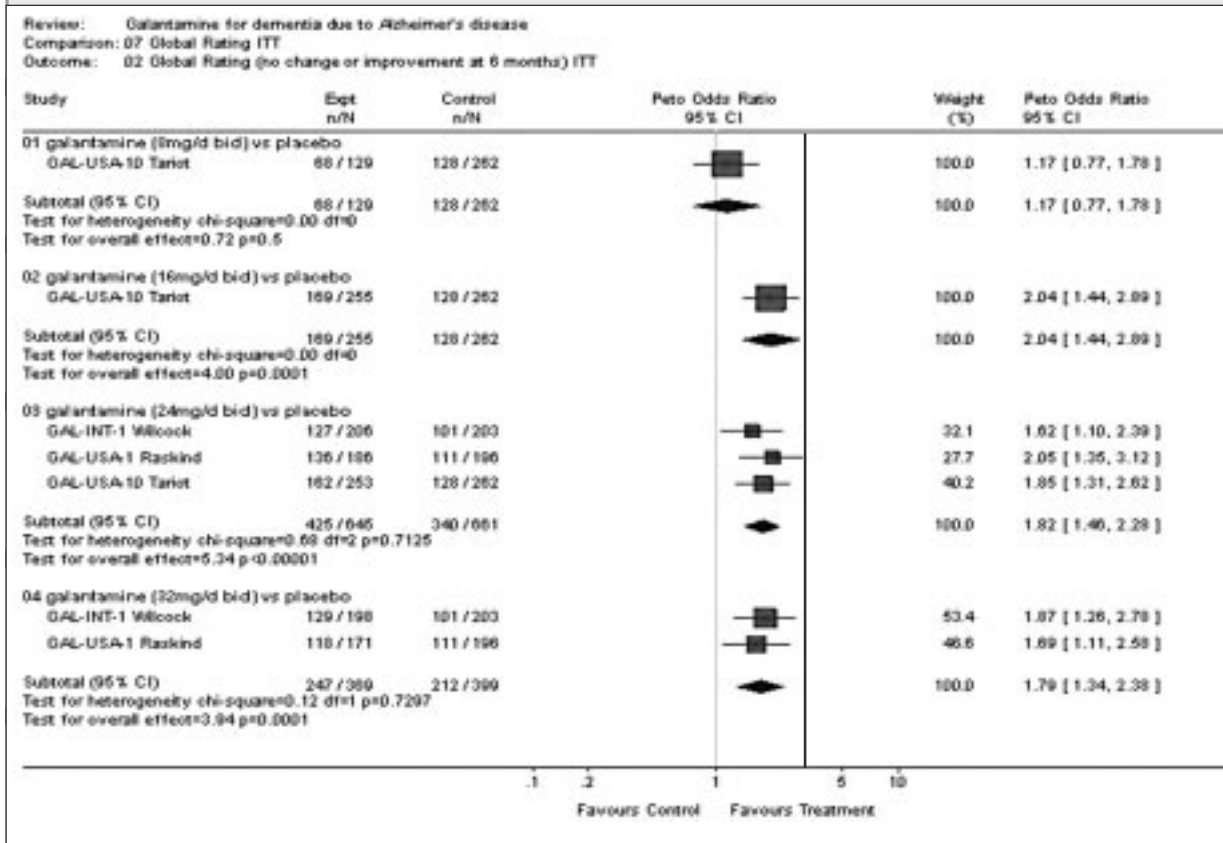
Klinische relevantie

Stel dat we samen met de patiënt, of in dit geval met Paul, de mantelzorger van Martha, vooraf bespreken wat voor ons een klinisch relevante verbetering zou zijn. Als grens voor klinische relevantie hanteren vele studies een verschil van vier punten of meer (blauwe lijn toegevoegd aan 'forest plot'). In het geval van 16 mg per dag komt de puntschatting juist niet voorbij deze lijn van klinische relevantie. Het betrouwbaarheidsinterval gaat er wel door; de interventie is dus mogelijk klinisch relevant. De andere puntschattingen, van 24 en 32 mg per dag, zijn heel vergelijkbaar met die van 16 mg per dag. Ze blijven alle uit de buurt van de nullijn en zitten dichtbij of net voorbij de grens van klinische relevantie.

GLOBALE BEOORDELING

Maar is een verandering op een schaal van cognitieve functies wel zo relevant voor de patiënt? Zorgt een verschil van vier punten of meer ervoor dat Martha zich de namen van haar kleinkinderen zal herinneren of zal kunnen genieten van het jubileumfeest? Het effect van galantamine op het globaal functioneren van de pa-

tiënt (geëvalueerd door zowel arts als mantelzorg) is wellicht een betere weerspiegeling van de klinische relevantie. In *figuur 3* wordt de uitkomst gedefinieerd als 'geen verandering of zelfs een verbetering van het algemeen functioneren', geobserveerd door arts of mantelzorg.



De grijze lijn is de lijn van geen effect; de blauwe lijn werd door ons toegevoegd als de arbitraire grens van klinische relevantie.

Figuur 3: Effect van galantamine op de globale beoordeling.

We zien ongeveer hetzelfde als bij vorige uitkomst: 8 mg per dag is niet statistisch significant, vanaf 16 mg per dag wel. We merken op dat de voordeelzone zich in deze plot bevindt aan de rechterkant van de lijn van 'geen effect'. Deze lijn heeft de waarde 1 omdat het om een ratio gaat. Vermits het effect hier is uitgedrukt in odds ratio is het moeilijker om een grens van klinische relevantie vast te leggen. Een odds ratio is immers de verhouding van twee odds, namelijk de odds (kans) dat iemand met galantamine verbetert versus niet verbetert, en de odds dat iemand met placebo verbetert versus niet verbetert. Hoe groter de odds ratio, hoe sterker het verband tussen de behandeling en de uitkomst. In *figuur 3* komt een odds ratio van 1,79 (onderaan rechts) overeen met een absoluut risicoverschil van 14 %. Dit wil zeggen dat met galantamine (in vergelijking met placebo) na zes maanden 14 % meer patiënten globaal geen verandering of zelfs een verbetering heeft van het algemeen functioneren. Dit valt af te leiden uit de laatste lijn van de forest plot (subtotal): 247 van de 369 patiënten die galantamine kregen, vertoonden geen achteruitgang of hadden zelfs een verbetering van hun globaal functioneren, ten opzichte van 212 patiënten van de 399 die placebo kregen (66,9 % versus 53,1 %). Als we aannemen dat een verschil van 20 % voor ons klinisch relevant is, dan komt dit overeen met een odds ratio van 2,4 (blauwe lijn in de figuur). Geen enkele van de dosissen reikt aan deze arbitraire grens van klinische relevantie. Galantamine kan met name geen klinisch relevant resultaat voorleggen.

P I C O

- P dementie, ziekte van Alzheimer
 I galantamine
 C placebo
 O activiteiten van het dagelijkse leven (ADL), cognitieve functie

B r o n n e n

We zoeken dus een antwoord op de vraag *of galantamine een positief effect heeft op de ADL-activiteiten en cognitieve functies van patiënten met dementie*. Voor onze zoekopdracht hebben we de MeSH-termen 'Alzheimer Disease' en 'Galantamine' gebruikt.

Syntheseonderzoek

RICHTLIJNEN

- 1 WVVH-aanbevelingen voor de goede medische praktijk: geen informatie
- 2 NHG-standaarden:
 - *Dementie*². Met cholinesteraseremmers werden soms significante effecten gevonden. Omwille van de te korte follow-up duur kon de klinische relevantie ervan niet worden aangetoond. Het gebruik gaat regelmatig gepaard met hinderlijke bijwerkingen. Het beleid bij patiënten met dementie bestaat vooralsnog uit 'care' en niet 'cure'.
- 3 SIGN:
 - *Interventions in the management of behavioural and psychological aspects of dementia*³. Deze richtlijn werd opgesteld in 1998. Een update was gepland in 2000, maar werd tot op heden niet uitgevoerd. De auteurs zagen op dat moment geen plaats voor cholinesteraseremmers zoals galantamine.
- 4 National Guideline Clearinghouse:
 - *Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review)*. *Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*⁴. Ondanks de kleine, maar klinisch belangrijke effecten en de nevenwerkingen beveelt deze praktijkrichtlijn het gebruik van cholinesteraseremmers aan bij patiënten met mild tot matig ernstige dementie. Ze waarschuwen wel voor het onherroepelijk progressieve karakter van de ziekte, ook onder medicatie.

KRITISCHE BESPREKINGEN VAN ONDERZOEK

- 1 Minerva:
 - *Galantamine*⁵. Het is nog onduidelijk wat de klinische en maatschappelijke relevantie is van het geringe ef-

fect dat in deze ene studie met galantamine werd vastgesteld.

2 Clinical Evidence:

- *Dementia*⁶. Galantamine wordt in de categorie 'beneficial' onderverdeeld. Er is dus een statistisch significant effect. Na zes maanden is 35 % van de patiënten met galantamine vier punten gestegen op de ADAS-cog-schaal, in vergelijking met 22 % in de placebo-groep. Dit betekent dat men acht patiënten moet behandelen om bij één patiënt een verbetering met vier punten te zien op een schaal van 70. Nevenwerkingen worden gerapporteerd: voornamelijk nausea en braken; in beide gevallen een absoluut verschil met de placebogroep van 17 % (number needed to harm = 6).

3 ACP Journal Club:

- *Galantamine improved cognition and global functioning in vascular dementia on Alzheimer disease with cerebrovascular disease*⁷. Dit is een bespreking van dezelfde studie als in Clinical Evidence. Het commentaar luidt hier dat galantamine een significant effect heeft, maar dat de meeste patiënten dit niet of amper merken, terwijl de nevenwerkingen duidelijk worden ervaren.
- *Review: Pharmacologic and nonpharmacologic interventions improve outcomes in patients with dementia and for their caregivers*⁸. Dit is een bespreking van de richtlijn van Doody, reeds besproken bij de National Guideline Clearinghouse.
- *Review: Galantamine improves most outcomes in suspected Alzheimer's disease*⁹. Dit is een bespreking van onderstaande Cochrane Review.

SYSTEMATISCHE REVIEWS

1 Cochrane:

- *Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease*¹. Deze review brengt zes studies bij elkaar. De laatste update dateert van november 2003. De auteurs vinden een algemeen positief effect van galantamine bij dosissen hoger dan 8 mg per dag. De effecten zijn merkbaar bij cognitieve tests, ADL-scores, algemene beoordeling door arts en mantelzorger, en gedrag. De nevenwerkingen nemen toe met het opdrijven van de dosis. De voorkeur gaat naar een dosis van 16 mg per dag, langzaam getitreerd gedurende vier weken. Alle onderzoeken includeerden enkel patiënten met mild tot matig ernstige dementie; de duur was maximum zes maanden. Om de juiste waarde van de behandeling te kunnen inschatten, zijn studies nodig die langer duren dan zes maanden, die ook patiënten met verder gevorderde dementie includeren en die het effect op ADL,

mantelzorger, problematisch gedrag en gezondheids-economie onderzoeken.

2 DARE:

- *Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review*¹⁰. Deze recente review (2003) heeft enkele zwakke punten in de methodologie (beperkte zoekactie, taalrestricties). Dit is een bespreking van een review van het 'Health Technology Assessment'¹¹.

3 Andere systematische reviews of meta-analyses:

- *Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review*¹¹. De auteurs besluiten dat het onzeker is welke klinisch relevante effecten de patiënt van deze behandelingen kan verwachten. De kosteneffectiviteit is moeilijk te berekenen, omdat de meeste kosten zullen samenhangen met een eventueel uitstel van residentiële verblijf van de dementerende. En dit werd op het moment van de review nog niet onderzocht.
- *Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis*¹². Ook deze auteurs vinden een significant effect: zeven patiënten moeten met cholinesteraseremmers behandeld worden om één patiënt te stabiliseren of te verbeteren. Nevenwerkingen zijn frequent.

Origineel onderzoek

Met de MeSH-termen 'Alzheimer disease' en 'Galantamine' vinden we aanvankelijk 134 artikels. Als we met 'Limits' alleen de 'Randomized Controlled Trials' opvragen, houden we er nog 21 over. De Cochrane review werd laatst geüpdatet in november 2003. We hebben eigenlijk geen studies nodig die gepubliceerd werden vóór die datum. Voegen we deze datum ook nog toe aan de 'Limits', dan houden we er nog vijf over. Hiervan is er één studie die galantamine vergelijkt met donepezil, een andere cholinesteraseremmer, hetgeen buiten onze vraagstelling valt. En één studie overlapt met een andere. Dit brengt ons op drie studies:

- *Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease*¹³. Deze RCT onderzocht het effect van galantamine op het gedrag van de dementerende en op de last ondervonden door de mantelzorger. Het gedrag verbeterde bij dosissen van 16 tot 24 mg per dag; bij nog hogere dosissen verminderde de last voor de mantelzorger.
- *The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial*¹⁴. Deze studie bestudeerde het effect van galantamine gedurende

36 maanden. Aan de hand van de ADAS-cog-schaal werd aangetoond dat behandelde patiënten een trager verlies van hun cognitieve functies hadden.

- *Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease*¹⁵. Patiënten die galantamine kregen, hadden na één jaar een daling van 2,7 punten op de ADAS-cog-schaal, in vergelijking met 3,1 punten bij patiënten die placebo kregen. Dit is een zeer klein verschil, zeker omdat het een open label onderzoek betreft. De patiënten, hun omgeving en artsen wisten wie welk medicijn kreeg.

Hier kan de zoektocht worden beëindigd: er is voldoende informatie om een beleid bij de patiënt in te stellen.

R e s u l t a a t

Over het effect van galantamine bij de ziekte van Alzheimer vinden we heel wat evidentie. We kunnen dus met vrij grote zekerheid stellen dat er wel degelijk een effect is bij milde tot matige dementie. De meeste publicaties geven een NNT van ongeveer 7. Over de klinische relevantie van dit effect is men minder zeker. Vooral intermediaire uitkomsten worden bekeken, langetermijnstudies zijn schaars en de vastgestelde effecten zijn doorgaans klein. Daarenboven ondervinden vele patiënten nevenwerkingen van de medicatie. Clinical Evidence berekende zelfs een number needed to harm (NNH) van 6. Dit betekent dat er meer mensen nevenwerkingen ondervinden, dan dat er mensen een positief effect hebben.

T e r u g n a a r d e p a t i ë n t

We leggen de resultaten voor aan Paul: galantamine is effectief bij mensen met milde tot matige dementie. In principe komt het profiel van Martha overeen met dat van de patiënten in de verschillende studies. Er is ook voldoende bewijs om te kunnen spreken van een behandeling met een statistisch significant effect. De vraag is echter hoe groot dat effect is in termen van klinische relevantie? Een hard eindpunt, zoals het tijdstip van opname voor residentiële zorg, werd tot dusver niet onderzocht. Als we kijken naar eindpunten die wel voorhanden zijn, dan blijkt het effect eerder klein en wordt het vaak gedefinieerd als 'niet verder achteruitgaan'. Zelfs effecten op langere ter-

mijn zijn nog onzeker. En ten slotte de nevenwerkingen van galantamine: nausea en braken. Hoewel in principe mineure bijwerkingen, geven ze meermaals aanleiding tot het staken van de behandeling. Ze zijn bovendien dosisafhankelijk. In tegenstelling tot de nevenwerkingen, stijgt het effect niet met toenemende dosis. Daarom lijkt de dosis van 16 mg per dag, langzaam getitreerd gedurende vier weken, het meest aangewezen. Naast het afwegen van effect en nevenwerkingen, moet ook de prijs in overweging worden genomen. Een behandeling van 16 mg per dag kost ongeveer 85 euro per maand.

Paul wil het toch proberen. Voor hem is zelfs een klein effect op het cognitief functioneren van Martha het proberen waard. We spreken af dat we het effect van galantamine na één maand opnieuw zullen evalueren (afweging van de voordelen ten opzichte van de nadelen). Valt de balans negatief uit, dan stoppen we. Indien niet, gaan we door met de behandeling.

AUTEURS

A. Van den Bruel is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) en tevens onderzoeker aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

E. Vermeire is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen en tevens stafid van het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM);

F. Cools is als huisarts verbonden aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

B. Schoenmakers is huisarts en wetenschappelijk medewerker aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

F. Buntinx is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven en aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht;

B. Aertgeerts is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven en tevens directeur van het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM).

L i t e r a t u u r

- Olin J, Schneider L. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease. The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
- NHG-Standaard. Dementie (M21); <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M21/start.htm>
- SIGN. Interventions in the management of behavioural and psychological aspects of dementia. SIGN Publication n° 22-1998.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
- Poelman T. Galantamine. *Minerva* 2002;1:6-7.
- Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. *Clinical Evidence* 2004;Issue 10.
- Larson E. Galantamine improved cognition and global functioning in vascular dementia on Alzheimer disease with cerebrovascular disease. *ACP Journal Club* 2002;137:102.
- Clarfield AM. Review: Pharmacologic and nonpharmacologic interventions improve outcomes in patients with dementia and for their caregivers. *ACP Journal Club* 2001;135:94.
- Hirsh CH. Review: Galantamine improves most outcomes in suspected Alzheimer's disease. *ACP Journal Club* 2001;135:50.
- NHS Centre for Reviews and Dissemination. Clinical and cost-effectiveness of donepezil rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease. *DARE* 2004;Issue 2.
- Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:497-507.
- Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169:557-64.
- Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161:532-8.
- Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Arch Neurol* 2004;61:252-6.
- Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, Lilienfeld S, Damaraju CR. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur J Neurol* 2003;10:633-40.

Deze reeks is gemaakt in samenwerking met het Belgian Centre for Evidence-Based Medicine (CEBAM): www.cebam.be



Adv.Pfizer/ Lipitor Quadri zie n°4 p. 200/aflopend

Adv.Pfizer/ Accupril Quadri zie n°4 p. 333/aflopend