

Bruk av kolinesterasehemmere

Sammendrag

Bakgrunn. En rekke kliniske studier har vist at kolinesterasehemmere har en positiv, men moderat, effekt hos pasienter med Alzheimers sykdom. Det er likevel behov for naturalistiske studier for å studere om disse legemidlene også er nyttige i klinisk praksis. Vi har gjennomført to studier for å kartlegge dette i Norge.

Materiale og metode. 16 avdelinger ble bedt om å registrere pasienter med demens som var blitt behandlet med kolinesterasehemmere frem til november 2001 retrospektivt (studie 1: 1 167 pasienter), og prospektivt alle pasienter som kom til første kontroll høsten 2001 etter å ha påbegynt behandling (studie 2: 252 pasienter). Global effekt, skåre på Mini-Mental Status (MMS), bivirkninger og varighet av behandling ble registrert.

Resultater. I studie 1 var 56 % av pasientene vurdert som noe eller betydelig bedre etter 2–4 måneders behandling. Bivirkninger ble registrert hos 23 %, hos 8 % ble behandlingen avsluttet på grunn av bivirkninger. I studie 2 var det registrert noe eller betydelig bedring av kognitiv, psykisk, eller praktisk funksjon hos 49 %. Behandlingen ble avsluttet på grunn av manglende effekt hos 12 %.

Fortolkning. Til tross for metodiske begrensninger, tyder resultatene på at behandling med kolinesterasehemmere er nyttig i vanlig klinisk praksis.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

Dag Årslund

daa@post.rps.no
Alderspsykiatrisk seksjon
Psykiatrisk klinikk
Sentralsjukehuset i Rogaland
4095 Stavanger
og
Psykiatrisk Institutt
Universitetet i Bergen

Knut A. Engedal

Ullevål universitetssykehus
Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens

Harald A. Nygaard

Geriatrisk seksjon
Haraldsplass Diagonale Sykehus

Jukka Louhija

Geriatrisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Ingun Ulstein

Ullevål universitetssykehus
Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens

Marianne Holm

Sykehuset Telemark
Psykiatrisk sykehusklinikk
Seksjon for Alderspsykiatri
Skien

Alzheimers sykdom er en kronisk progredierende nevrodegenerativ hjernesykdom som medfører gradvis svekkelse av hukommelse og andre mentale funksjoner, redusert evne til å gjennomføre daglige praktiske oppgaver og psykiatriske og atferdsmessige endringer. Prevalensen av Alzheimers sykdom er 4 % hos personer over 65 år. I Norge lider omkring 60 000 av demens, hvorav anslagsvis 40 000 har Alzheimers sykdom (1), og tallet vil øke i takt med økende antall eldre. I tillegg til redusert helse, funksjon og livskvalitet hos pasientene medfører sykdommen betydelige praktiske og følelsesmessige belastninger for de pårørende (2). Pasienter med Alzheimers sykdom har høyere forbruk av helsetjenester enn andre og trenger døgkontinuerlig pleie i den siste fasen av sykdommen (3, 4). Sykdommen representerer dermed en stor utfordring for helsevesenet og legger beslag på store økonomiske ressurser.

Undersøkelser med kolinesterasehemmere har vist positiv effekt på kognitive funksjoner, praktisk fungering i dagliglivet og psykiatriske symptomer (5–7) hos pasienter med Alzheimers sykdom. Legemidlene er godkjent til behandling av pasienter med mild og moderat Alzheimers sykdom i en rekke land, inkludert Norge. Selv om en sta-

tistisk signifikant effekt er påvist i kliniske studier, må man også vurdere den kliniske nytten av slik behandling i daglig praksis og sammenlikne denne med de kostnader som er forbundet med behandlingen. Erfaringsmessig vet man at populasjonen som inkluderes i studier som skal dokumentere effekten av nye legemidler er selektert, og at den ikke er representativ for målgruppen som senere behandles med disse legemidlene. I en undersøkelse fant man for eksempel at mindre enn 10 % av pasienter med Alzheimers sykdom oppfylte kriteriene for inklusjon i kliniske studier (8). Av den grunn kan både respons og tolerabilitet fortone seg forskjellig fra det man observerer i kontrollerte studier.

Norske pasienter utgjør en liten andel av de medvirkende i de undersøkelser som er gjennomført. Det er mulig at det er geografiske forskjeller i respons og tolerabilitet av legemidlene, for eksempel på grunn av genetiske forhold. Sjeldne bivirkninger vil ikke alltid oppdages i vanlige kliniske studier, men først etter at et stort antall pasienter er blitt behandlet.

Retningslinjer og anbefalinger for hvilke pasienter som vil kunne ha nytte av behandling med kolinesterasehemmere og hvordan slik behandling praktisk skal gjennomføres er publisert (9, 10). Så langt vi kjenner til, finnes det ingen kunnskap om hvor lenge behandlingen vedvarer i klinisk praksis og årsaker til at den eventuelt avsluttes. Slik kunnskap er viktig for å kunne evaluere nåværende praksis for eventuelt å kunne endre denne, og også for å avdekke de økonomiske kostnader knyttet til behandlingen. Det er derfor behov for å undersøke den praktiske nytteverdien og den



Fakta

Behandling med kolinesterasehemmer i Norge

- Behandlingen ble opplevd som nyttig hos omtrent halvparten av pasientene
- Bivirkninger ble registrert hos en firedel. De var som regel milde og lite plagsomme
- Median behandlingstid var 20 måneder
- Variasjon mellom sentrene tyder på et behov for retningslinjer for evaluering av effekt og varighet av behandling

praktiske gjennomføringen av behandlingen med kolinesterasehemmere i Norge.

Vi har gjennomført to åpne, naturalistiske undersøkelser om hvordan behandlingen gjennomføres i Norge. Vi ønsket å belyse følgende problemstillinger:

- Opplever legene, etter klinisk undersøkelse og intervju med pasienter og pårørende, at behandlingen er nyttig?
- Hvor godt tolereres legemidlene?
- Hvor lenge gjennomføres behandlingen?
- Hvilke grunner angis for å avslutte behandlingen?

Materiale og metode

Avdelingsoverlegene ved geriatrike, alderspsykiatrike og nevrologiske avdelinger som utreder og behandler pasienter med demens, ble kontaktet med forespørsel om å delta. Fra 16 avdelinger kom det positivt svar. Data ble anonymisert og registrert i en elektronisk database.

Studie 1

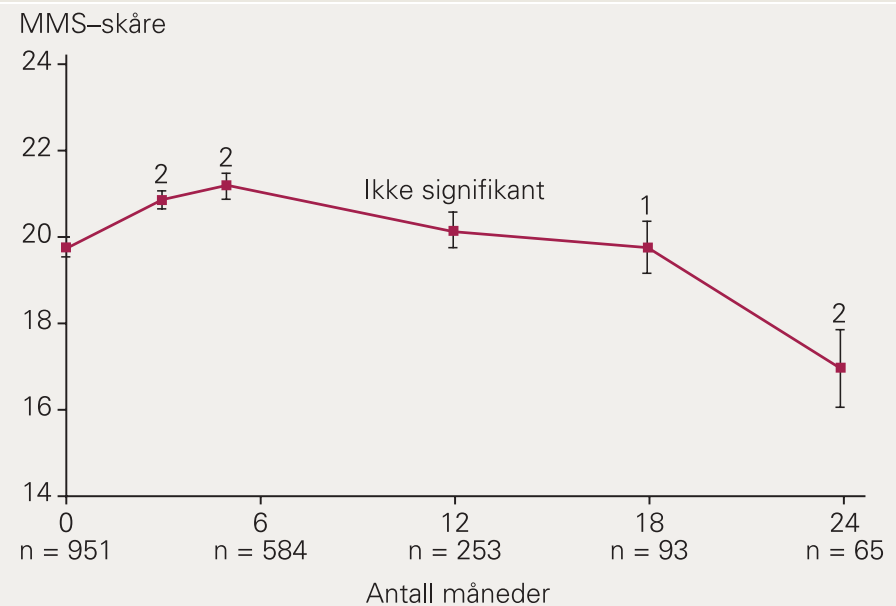
Materiale. Avdelingene ble bedt om å registrere demografiske og kliniske variabler for alle pasienter som var blitt behandlet med kolinesterasehemmere fra 1997 og frem til november 2000. Et år senere ble de samme avdelinger bedt om å registrere opplysninger om de samme pasientene frem til november 2001. Det ble registrert informasjon om i alt 1 167 pasienter, men opplysninger manglet for en del pasienter når det gjaldt flere av variablene. Dette skyldes at oppfølgingen av pasientene var overført til primærlegen.

- Metode.** Følgende variabler ble registrert:
- MMS-skåre (11) før (T0) og etter behandling i 2–4 måneder (T1), 4–6 måneder (T2), 8–14 måneder (T3), 14–20 måneder (T4) og 24 måneder eller mer (T5)
 - Global effekt etter 2–4 måneders behandling (femdelt skala: betydelig forbedret, forbedret, uendret, verre, veldig mye verre) basert på klinisk skjønn (930 svar)
 - Forekomst og grad (mild eller alvorlig) av bivirkninger i løpet av behandlingen (1 028 svar)
 - Tiltak på grunn av bivirkninger ved T1 (ingen, dosereduksjon, behandling avsluttet, annet) (216 svar fra 273 pasienter med bivirkninger)
 - Dato for start og avslutning av behandling (669 svar)
 - Antall som ved avslutning av registreringsperioden var under behandling eller hadde avsluttet behandlingen (662 svar). Årsak til eventuell avsluttet behandling (manglende effekt, bivirkninger, behandlingen for dyr, pasienten flyttet på sykehus, annet) ble registrert (261 svar)

Studie 2

Materiale. Alle pasienter som i løpet av høsten 2001 kom til sin første kontroll etter å ha påbegynt behandling med kolinesterasehemmere i 2001 ble inkludert. Det ble

Figur 1



Utvikling av MMS-skåre ved behandling med kolinesterasehemmer i 24 måneder – studie 1. Punktene viser gjennomsnittlig MMS-skåre og gjennomsnittets standardfeil («standard error of mean»).

¹ $P < 0,01$

² $P < 0,001$ (paret t-test i forhold til før oppstart)

registrert opplysninger om i alt 252 pasienter.

Metode. Følgende data ble registrert:

- MMS-skåre ved start (n = 216) og kontroll av behandling
- Effekt på kognisjon, funksjon i dagliglivet, psykiske symptomer og atferd gradert på en firedelt skala (verre, uendret, bedre, betydelig bedre), basert på klinisk undersøkelse av pasient og intervju med pårørende/komparent
- Forekomst av bivirkninger, gradert på en firedelt skala (ikke til stede, mild, moderat, alvorlig)
- Om «behandlingen svarte til pårørendes forventninger» (ja/nei)
- Om behandlingen ble fortsatt. Hvis ikke, årsak til det

Statistisk analyse

Data ble analysert med SPSS versjon 10.0. Deskriptive analyser er benyttet til å beskrive resultatene, og de fleste variabler er presentert som median med interkvartil spredning. MMS-skåre er presentert som gjennomsnitt med standardavvik. Endring av kontinuerlige data (MMS-skåre) er analysert med paret t-test. Statistisk signifikansnivå er satt til 5 %.

Resultater

Demografiske og kliniske variabler for pasientene som ble registrert i de to studiene er beskrevet i tabell 1. MMS-skåre ved behandlingsstart var høyere i studie 2 enn i studie 1 (95 % konfidensintervall 21,1–22,1 versus

19,7–20,3). En større andel pasienter ble behandlet med rivastigmin eller galantamin i studie 2 enn i studie 1.

Studie 1

Vurdering av effekt. Man fant at 40 % av pasientene var blitt noe bedre og 16 % betydelig bedre etter 2–4 måneders behandling (T1), mens for 33 % var tilstanden uendret. 10 % var blitt verre. Utvikling av MMS-skåre under behandling med kolinesterasehemmere fra behandlingsstart og to år fremover er vist i figur 1. Sammenliknet med tilstanden ved behandlingsstart var den gjennomsnittlige MMS-skåren høyere ved T1 og T2, uendret ved T3 for deretter å falle. Ved T1 hadde 33 % av pasientene 3 poeng eller mer, og 21 % hadde minst 4 poeng høyere skåre på MMS-testen. Etter ett år var det 59 % som skåret likt eller bedre enn før behandling. Antall pasienter sank betydelig over tid, og etter to år hadde vi MMS-observasjoner av 65 pasienter versus 951 ved start. Det var ingen kjønnsforskjeller med henblikk på effekt.

Vurdering av bivirkninger. Bivirkninger ble registrert hos 273 pasienter (23 %), hvorav 159 (14 %) hadde milde og 114 (10 %) alvorlige bivirkninger. De fleste som utviklet bivirkninger fortsatte behandlingen, men dosen ble redusert hos 49 pasienter (4 %) og behandlingen ble avsluttet på grunn av bivirkninger hos 94 (8 %) pasienter.

Variasjon mellom sentre. Antall pasienter registrert fra hvert senter varierte mellom 11 og 157 (median 63). Resultatene varierte

Tabell 1 Demografiske og kliniske data for pasienter som deltok i de to studiene

	Studie 1	Studie 2
Antall	1 167	252
Alder (år) gjennomsnitt (standardavvik)	78,0 (6,4)	77,6 (6,9)
Kvinner (%)	64	62
MMS ¹ -skåre før behandling, gjennomsnitt (standardavvik)	20,0 (4,8)	21,6 (4,2)
Donepezil/rivastigmin/galantamin (%)	94/6/0	71/16/13

¹ Mini-Mental Status**Tabell 2** Variasjon i resultater mellom de 16 sentrene som deltok

	Median	Interkvartilspredning	Spredning
«Mye bedre» ¹ (%)	15	10–27	1–51
Forandring av MMS ²	1,2	0,6–1,6	–0,9–5,0
Bivirkninger (%)	24	17–32	0–48
Seponert, manglende effekt (%)	17	11–30	0–42
Seponert, bivirkning (%)	9	5–16	3–36

¹ Etter behandling i 2–4 måneder² Mini-Mental Status

betydelig mellom sentrene (tab 2). Det var størst variasjon i den kliniske globale evaluering av effekt. Andelen som ble vurdert som «mye bedre» ved T1 varierte for eksempel fra 1 % til 51 %.

Varighet av behandling. I alt 391 pasienter fikk fremdeles kolinesterasehemmere da registreringen ble avsluttet. Den lengste behandlingstiden som ble registrert var 60 måneder. Av 261 svar var det 149 (59 %) som hadde avsluttet behandlingen på grunn av manglende effekt. Varighet av behandling i pasientgruppene som fortsatt var i behandling eller som av forskjellige grunner hadde avsluttet behandlingen er vist i tabell 3.

Studie 2

Pasientmaterialet er beskrevet i tabell 1. Median varighet av behandlingen på tidspunktet for denne undersøkelsen var fire måneder (interkvartilspredning 4, 8 md.). Alzheimers sykdom ble diagnostisert hos 72 % av pasientene. De øvrige hadde andre diagnoser der kolinesterasehemmere kan være indisert, blandet demens av Alzheimers sykdom og vaskulær demens (21 %) og andre diagnoser, for eksempel demens med lewylege-mer (7 %).

Vurdering av effekt. Omtrent en tredel av pasientene ble vurdert å ha hatt kognitiv bedring, og en noe mindre andel ble vurdert

å ha hatt bedring av psykiatriske symptomer, atferd og ADL-funksjoner (tab 4). Noe eller betydelig bedring på minst ett av de fire effektmålene ble registrert hos 49 % av pasientene. Den gjennomsnittlige MMS-skåren ved undersøkelsen (21,9, SD 4,6) var ikke endret i forhold til før behandling. Bedring av MMS-skåre på 3 poeng eller mer ble observert hos 22 % av pasientene, mens 18 % hadde en tilsvarende forverring. Av de 147 pårørende som besvarte spørsmålet om forventningene til behandlingen var oppfylt, svarte 63 % ja, 32 % nei og 5 % var usikre.

Vurdering av bivirkninger. Det ble registrert bivirkninger hos 57 pasienter (23 %), og av disse hadde 13 (5 %) milde, 17 (7 %) moderate og ti (4 %) alvorlige bivirkninger (bivirkninger ble ikke gradert hos ti av pasientene). De vanligste bivirkninger var kvalme (n = 22), redusert matlyst (n = 7) og diaré (n = 5). Det ble ikke registrert bivirkninger som ikke er blitt beskrevet tidligere. Behandlingen ble avsluttet ved første konsultasjon etter behandlingsstart hos 15 pasienter (6 %) på grunn av bivirkninger og hos 29 (12 %) på grunn av manglende effekt.

Diskusjon

Dette er de første naturalistiske studier av bruken av kolinesterasehemmere i Norge. Behandlende lege vurderte at 50 % av pasientene hadde oppnådd en symptomatisk bedring etter 2–4 måneders behandling i begge studiene. Resultatene samsvarer bra med resultatene fra kliniske studier (5–7), og bekrefter at behandling med kolinesterasehemmere er nyttig hos en stor andel av pasienter med demens også i uselekterte pasientgrupper. Effekten over tid må imidlertid vurderes med forsiktighet, fordi pasienter med liten eller ingen respons etter hvert vil avslutte behandlingen. En del pasienter viser liten reduksjon i MMS-skåre selv etter tre år (12–14), og sannsynligheten er stor for at man etter hvert får en seleksjon av «respondere» eller pasienter med et spontant noe bedre forløp.

Forskjell mellom sentrene

Det er grunn til å merke seg den store forskjellen mellom sentrene, særlig i den kliniske vurderingen av effekt. Selv om en del av denne variasjonen kan skyldes at flere sentre hadde få pasienter som deltok, tyder resultatene likevel på at det er behov for standardisering av evalueringsmetoder og klarere definisjon av effektparametere. Det var samsvar mellom andelen med respons vurdert klinisk og vurdert med kognitiv test i studie 1, noe som styrker validiteten av resultatene. I studie 2 var det imidlertid ingen endring av MMS-skåre, mens halvparten av pasientene ble vurdert som bedret. En forklaring på dette kan være at testen er brukbar til å vurdere gruppeeffekt, men ikke like egnet til vurdering av den enkelte pasient. Dette viser at en klinisk vurdering av effekt på kognisjon, psykisk tilstand, atferd og praktisk

Tabell 3 Varighet av behandling med kolinesterasehemmer, måneder

	Median	Interkvartilspredning	Andel (%)
Alle	16	6, 24	100
Pasienter under behandling i november 2001	20	15, 27	56
Pasienter der behandlingen var blitt avsluttet før november 2001	6	3, 15	39 ¹
Behandling avsluttet på grunn av manglende effekt	8	3, 19	34 ²
Behandling avsluttet på grunn av bivirkninger	3	1, 6	33 ²

¹ 5 % var usikre² Andel pasienter med avsluttet behandling**Tabell 4** Klinisk effekt på atferd og kognitiv, psykisk og praktisk funksjon – global vurdering (prosent)

	Kognitiv funksjon	Psykisk funksjon	Atferd	Praktisk funksjon
Betydelig bedre	2	3	2	3
Noe bedre	33	27	18	12
Uendret	45	58	71	72
Verre	20	12	9	13

funksjonsevne må supplere den kognitive testing.

Hvordan definere effekt av kolinesterasehemmere?

Mens man tidligere har definert behandlingsrespons ved behandling med kolinesterasehemmere som symptomforbedring etter 2–4 måneder, er det nå mange som mener at en stabilisering av funksjon over en periode på ett år også må ansees som en klinisk relevant effekt hos pasienter med en kronisk progredierende sykdom som Alzheimers sykdom (5, 15). Dette forutsetter imidlertid at de effektmål som brukes, er sensitive nok til å fange opp den endring som skjer i løpet av ett år hos pasienter med Alzheimers sykdom. Forløpet varierer imidlertid betydelig både for den enkelte pasient og mellom forskjellige pasienter (12–14). Det er derfor ikke sjelden at den daglige funksjonsevne og prestasjonen på MMS-testen holder seg stabil over en periode på ett år også uten behandling. Det er i tillegg blitt hevdet at effekt på psykiske og atferdsmessige endringer er vel så viktig og relevant som resultater av kognitive tester, og at effekt på slike symptomer også forekommer hyppig (15). Vi fant at kognitiv forbedring ble registrert noe hyppigere enn effekt på psykiske og atferdsmessige symptomer.

Det kan imidlertid være vanskelig å skille mellom endring på de forskjellige områdene uten bruk av standardiserte graderingsinstrumenter. Undersøkelsen viser at det er behov for utvikling av enkle og systematiske målemetoder av effekt av antidemensbehandling. Det er også behov for klarere retningslinjer for hvordan man skal definere effekt ved slik behandling. I tillegg vil det være en stor utfordring å arbeide for at slike retningslinjer blir implementert i vanlig klinisk praksis.

Varighet av behandling med kolinesterasehemmere

Det finnes, så langt vi kjenner til, ingen tidligere undersøkelser av hvor lenge behandling med kolinesterasehemmere gjennomføres i klinisk praksis. Det finnes heller ingen dokumentasjon på hvor lenge slik behandling bør gjennomføres. Britiske retningslinjer (NICE) anbefaler at behandlingen fortsetter dersom det etter 2–4 måneder er forbedring eller stabilisering av testresultatene og så lenge MMS-skåre er over 12 (16).

Dette er et viktig spørsmål, både av kliniske og økonomiske årsaker, men man kan spørre seg om man ikke legger en for snever ramme på behandlingseffekt dersom den skal baseres på et så grovt mål som MMS uten å ta hensyn til psykiske og atferdsmessige forhold. Vi fant at behandlingen i gjennomsnitt varer i underkant av to år. De fleste pasienter som avslutter behandlingen på grunn av bivirkninger, gjør dette innen fire måneder etter oppstart, mens de som

avslutter behandlingen på grunn av manglende effekt, slutter etter åtte måneder. Variasjonen i den sistnevnte gruppen var imidlertid stor, noe som ikke er overraskende på bakgrunn av at det ikke finnes noen allment aksepterte retningslinjer for dette. Avgjørelsen må derfor tas på subjektivt grunnlag etter grundig drøfting med pasient og pårørende, der hele spekteret av symptomer vurderes.

Våre to undersøkelser har flere begrensninger, og lar en rekke spørsmål stå ubesvart. Studie 1 er en retrospektiv undersøkelse basert på journalopplysninger, og dette reduserer nøyaktigheten i vurderingene. Flere faktorer som kan bidra til endring av mental funksjon, ble ikke registrert, f.eks. annen sykdom eller bruk av psykofarmaka og andre legemidler.

Opplysning om diagnose var ikke tilgjengelig, og det er også grunn til å anta at diagnostisk presisjon varierer betydelig mellom de forskjellige sentrene. Flere viktige effektmål ble ikke vurdert, slik som livskvalitet, belastning på pårørende og innleggelse i sykehjem. En ny studie viser for eksempel at behandling med kolinesterasehemmere utsetter behovet for sykehjemsinnleggelse over tid, uten at man kunne se effekt av behandlingen på MMS-skåre eller praktisk fungering i dagliglivet (17).

Undersøkelser som dette er likevel viktige som supplement til placebokontrollerte kliniske undersøkelser. Studiene viser at behandlingen oppleves som nyttig i vanlig klinisk praksis med uselekterte pasientgrupper, og gir ny informasjon om når og hvorfor behandlingen avsluttes og om forekomst av bivirkninger og konsekvenser av disse. Klarere retningslinjer for hvordan behandling med kolinesterasehemmere skal evalueres i klinisk praksis og hvor lenge den bør vare etterlyses. Det er også behov for en mer systematisk landsomfattende undersøkelse i Norge for å gi sikrere kunnskap om bivirkninger og effekt av behandling med kolinesterasehemmere på et variert spekter av resultatmål hos en representativ og godt kartlagt populasjon.

Følgende bidrog til datainnsamlingen i tillegg til forfatterne

Arvid Fikseunet, Levanger; Erik Folmer Ellekjær, Trondheim; Dagne Hoprekstad, Stavanger; Tor Magne Kommedal, Bergen; Kjell-Martin Moksnes, Asker; Odd Roe Skogen, Ålesund; Andrzej Banach, Bodø; Renate Regine Pettersen, Oslo; Geir Rørbakken, Arendal; Knut Einar Johannessen, Trondheim; Arnhild Valen-Sendstad, Oslo; Anne Bente Spenning, Halden; Leif Jan Bjørnson, Oslo; Yngve Holmen, Skien

Interessekonflikt

Dag Årslund har mottatt honorar for forelesning, reisetilskudd og forskningsmidler fra Pfizer, Novartis og Janssen-Cilag.

Litteratur

- Engedal K. The prevalence of dementia in a sample of elderly Norwegians. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8: 565–70.
- Thommessen B, Årslund D, Braekhus A, Øksengaard AR, Engedal K, Laake K. The psychosocial burden on spouses of the elderly with stroke, dementia and Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 78–84.
- Andersen CK, Kristiansen IS. Økonomiske aspekter ved demens. *Demens i Allmennpraksis* 1999; 1: 1–2.
- Hill JW, Futterman R, Duttgupta S, Mastey V, Lloyd JR, Fillit H. Alzheimer's disease and related dementias increase costs of comorbidity in managed care. *Neurology* 2002; 58: 62–70.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489–95.
- Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633–8.
- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54: 2269–76.
- Schneider LS, Olin JT, Lyness SA, Chui HC. Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 923–8.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (suppl).
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L 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.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-Mental State»: a practical method for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
- Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R et al. The Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessments of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 2457–65.
- Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, Galasko D, Morris JC, Koss E et al. Variability in annual Mini-mental state examination score in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 857–62.
- Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 390–6.
- Winblad B, Brodaty H, Gauthier S, Morris JC, Orgogozo JM, Rockwood K et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 653–66.
- National Institute for Clinical Excellence. www.nice.org.uk/article.asp?a=14487 (23.10.2002).
- Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 310–4.