

Kolinesterasehemmere mot demens – nyttig i klinisk praksis?

Sammendrag

Bakgrunn. En rekke randomiserte studier, for det meste av kort varighet, har indikert at kolinesterasehemmere (donepezil, rivastigmin og galantamin) kan ha en viss gunstig effekt ved Alzheimers sykdom, ved vaskulær demens og ved demens forårsaket av lewylegemer. Nyttien av medikamentene i klinisk praksis er ikke tilfredsstillende avklart.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på litteratur fortløpende innsamlet gjennom flere år, supplert ved omfattende ikke-systematiske søk i databasene PubMed og Embase.

Resultater. Bare i noen få placebokontrollerte, dobbeltblinde, randomiserte studier ble pasientene fulgt i mer enn ett år. Effektene av de tre kolinesterasehemmerne ved de forskjellige demensformene var i flere studier statistisk signifikante, men klinisk beskjedne.

Fortolkning. Samlet sett gir resultatene grunnlag for å sette spørsmålstegn ved om de observerte medikamenteffektene er av klinisk betydning. Bare en mindre andel av pasienter med Alzheimers sykdom synes å ha nytte av kolinesterasehemmere. Hvem disse er, er ikke kjent på forhånd. Revurdering av igangsatt behandling bør gjøres jevnlig, første gang etter to til fire måneder, og det bør benyttes aksepterte kliniske tester.

Knud Landmark

k.h.landmark@labmed.uio.no

Åsmund Reikvam

Institutt for farmakoterapi

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Postboks 1065 Blindern

0316 Oslo

Svikt i nevrotransmitteren acetylkolin kan være én årsak til kognitiv svikt ved Alzheimers sykdom (1). Kolinesterasehemmerne donepezil (Aricept), rivastigmin (Exelon) og galantamin (Reminyl) markedsføres for behandling av Alzheimers sykdom av mild til moderat alvorlig grad (2, 3). Medikasjonen kan medvirke til å opprettholde nivået av acetylkolin i den synaptiske spalten. En studie har gitt holdepunkter for å anta at kolinesterasehemmere kan blokkere noen av de fundamentale prosessene som bidrar til utvikling av Alzheimers sykdom (4). Det er dessuten sannsynlig at cerebrovaskulær sykdom ikke bare sameksisterer med demens av Alzheimers type, men ofte er en bidragende faktor (5, 6). Hos individer med vaskulær demens kan vaskulære lesjoner forårsake kolinerg dysfunksjon lik den man finner hos pasienter med Alzheimers sykdom (7, 8).

Forbruket av kolinesterasehemmere i Norge har økt betraktelig de siste årene, fra 1,07 DDD (definerte døgndoser)/1 000 innbyggere/dag i 2001 til 2,82 DDD/1 000 innbyggere/dag i 2006 (9). De årlige kostnadene har i samme tidsrom steget fra 56,3 millioner kroner til 165,8 millioner kroner, og med dagens priser vil standardbehandling av én pasient ligge på 10 000 til 17 000 kroner/år. Forbrukstallene tilsier at det hver dag er om lag 12 000 brukere av disse medikamentene i Norge. Siden mange ikke bruker medikamentene et helt år, er antallet pasienter som får medikamentene hvert år atskillig høyere.

Det har vært stilt spørsmål ved om kolinesterasehemmere virkelig er klinisk nyttige medikamenter i behandlingen av Alzheimers sykdom. Vi vil forsøke å belyse dette problemet ved å gjennomgå og diskutere kliniske studier, og vil legge særlig vekt på studier med behandlingstid 12 måneder eller lenger. Emnet har tidligere vært omtalt i Tidsskriftet (10, 11).

Materiale og metode

Det ble gjennomført et omfattende ikke-systematisk søk etter originalartikler, metaanalyser og oversiktsartikler i databasene PubMed og Embase ved å anvende søketermene «Alzheimer's disease», «vascular dementia», «Lewy body disease», «donepezil», «rivastigmin», «galantamin», «cholinesterase inhibitors» og «controlled clinical trial(s)». Litteratur om temaet, fortløpende innsamlet gjennom flere år, inngikk også i datagrunnlaget. All litteratur ble kritisk gjennomgått, og det ble lagt vekt på at vi skulle referere til kontrollerte forsøk med kliniske endepunkter.

«Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Section (ADAS-cog)». ADAS-cog skårer fra 0 (best) til 70 (verst).

Diagnostiske tester ved demens

Flere diagnostiske tester er brukt til å klassifisere pasientene og til å evaluere behandlingseffekt.

Kognitive funksjoner

MMS (Mini Mental Status)-testen er et screeninginstrument der man undersøker om det foreligger moderat grad av kognitiv svikt (10). *MMS*-testen skårer fra 0 til 30. En skår under 23 tyder på demens, skår under 11–12 finnes ved svær demens.

Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Section (ADAS-cog). ADAS-cog skårer fra 0 (best) til 70 (verst).

Globale funksjoner

Clinician's Interview-Based Impression of Change-Plus Version (CIBIC-plus) måler globale funksjoner (kognitiv funksjon, atferd og daglige aktiviteter). Forandring i utgangsskår fra 1 indikerer stor forbedring, mens skår fra 7 indikerer meget sterk forverring. 4 angir at det ikke er noen forandring.

Atferdsforstyrrelser

Severe Impairment Battery (SIB) og *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* måler atferdsforstyrrelser. *SIB*-skåren går fra 0 (verst) til 100 (best), *NPI* fra 0 til 144 (størst avvik).

Aktiviteter i dagliglivet

Modified Alzheimer's Disease Cooperative Activities of Daily Living for Severe

Hovedbudskap

- Forbruket av kolinesterasehemmere i behandlingen av demens har økt kraftig de siste årene
- Kliniske studier indikerer beskjedne effekter på globale og kognitive funksjoner samt på atferdsforstyrrelser og daglige aktiviteter
- Det progredierende sykdomsforløpet påvirkes i liten eller ingen grad

Alzheimer's Disease (ADCS-ADL-severe) og *Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS)* måler aktiviteter i dagliglivet. ADCS-ADL-severe-skåren går fra 0 til 54 (størst reduksjon), BADLS-skåren fra 0 (dårlig funksjon) til 60 (normal funksjon).

Den mest brukte i klinisk praksis er MMS-testen.

Kliniske studier

Studier med inntil seks måneders varighet

I noen placebokontrollerte, dobbeltblinde studier et det funnet effekter i flere diagnostiske tester av de tre kolinesterasehemmerne hos pasienter med mild til moderat og alvorlig Alzheimers sykdom (12–20). Dokumentasjonen er best for donepezil. I tabell 1 er det oppgitt pasientkarakteristika, behandlingstid og effekt av behandlingen bedømt ved MMS-testen. Også i andre tester som måler atferdsforstyrrelser (SIB, NPI), globale funksjoner (CIBIC-plus), aktiviteter i dagliglivet (ADCS-ADL-severe) og kognitive funksjoner (ADAS-cog) ble det i flere av studiene påvist statistisk signifikante, men klinisk små effekter. Det var en overvekt av kvinner i alle studiene. I én undersøkelse var det ingen effekt av rivastigmin på agitasjon hos pasienter med Alzheimers sykdom (21).

Også ved vaskulær demens ble etter 24 ukers behandling funnet små, men statistisk signifikante effekter av donepezil på en rekke kliniske tester som måler globale og kognitive funksjoner (CIBIC-plus, ADAS-cog og MMS-testen) (22, 23). Hos pasienter med lewygemedemens var det etter 20 uker en positiv tendens på MMS-testen og CIBIC-plus etter bruk av rivastigmin, og det var en liten, men statistisk signifikant bedring når det gjaldt atferdsforstyrrelser (NPI) (24). Emnet er tidligere omtalt i Tidsskriftet (25).

Studier med ≥ 12 måneders varighet

I forhold til placebo hadde donepezil i to studier statistisk signifikante effekter hos pasienter med mild til moderat Alzheimers sykdom (26, 27). Pasientene ble fulgt i 52–54 uker, og forskjellene i MMS-skår mellom donepezil- og placebobehandlede pasienter lå på mellom +0,7 og +1,8 (tab 2). I forhold til placebo ga donepezil også bedring på andre kliniske tester (kognitive funksjoner, daglige aktiviteter), men effektene var beskjedne. Donepezil forsinket tidspunktet for åpenbar funksjonell reduksjon med fem måneder (26).

Ytterligere to studier har vist en moderat langtidseffekt av donepezil ved Alzheimers sykdom (28, 29). I den ene (AD2000), der uselekterte pasienter med mild til moderat Alzheimers demens ble behandlet med donepezil 5–10 mg/dag, var forskjellen i MMS-skår i løpet av to år 0,8 ($p < 0,0001$) i favør av aktiv behandling (tab 2) (28). BADLS-skår var ved inklusjonen rundt 13–15, og etter to år var skårforskjellen i favør av donepezil 1,0 ($p = 0,0004$). Ad-

Tabell 1 Effekter av donepezil og rivastigmin hos pasienter med demens målt på en skala fra 0 til 30 ved hjelp av Mini Mental Status-testen i undersøkelser med kort observasjonstid (inntil seks måneder)

Medikament, dose (nummer i referanselisten)	Skår ved inklusjon	Behandlingstid (uker)	Forskjell i skår under oppfølging mellom behandlings- og placebo-gruppe (p-verdi)
Donepezil, 5 mg/dag (n = 154)	19,0	24–26	+1,21 (0,0007)
Donepezil, 10 mg/dag (n = 157)	18,9		+1,36 (0,0002)
Placebo (n = 162) [12]	19,2		
Rivastigmin, lav dose (n = 243)	19,9		-0,15 (ikke signifikant)
Rivastigmin, høy dose (n = 243)	19,9	26	+0,68 (< 0,05)
Placebo (n = 239) [14]	19,9		
Donepezil, 5–10 mg/dag (n = 103)	14,4	12	+1,0 (< 0,05) ¹
		16	+1,3 (< 0,05) ¹
		24	+0,8 (ikke signifikant) ¹
Placebo (n = 105) [16]	14,4		
Donepezil, 5–10 mg/dag (n = 144)	11,7	12	+1,6 (0,0004) ¹
		24	+1,79 (0,0019)
Placebo (n = 146) [17]	12		
Donepezil, 5–10 mg/dag (n = 128)	5,8	24	+1,1 (0,01)
Placebo (n = 120) [18]	6,3		

¹ Beregnet fra figur

ferdsforstyrrelser (NPI) eller tidspunkt for institusjonsbehandling ble ikke påvirket av aktiv behandling. Forskjellene i MMS- og BADLS-skår representerte ifølge forfatterne en forsinkelse i symptomforverring på ca. tre måneder. AD2000-studien er blitt kritisert for å ha metodologiske svakheter (30–32).

I den andre undersøkelsen, som gikk over 36 måneder og hvor pasienter med Alzheimers med mild kognitiv forstyrrelse ble inkludert, var det i løpet av de første 24 månedene statistisk signifikante, men klinisk beskjedne effekter av donepezil, målt med MMS-testen (tab 2) (29). Ifølge andre tester, som måler kognitive funksjoner, daglige ak-

Tabell 2 Effekter av donepezil hos pasienter med demens målt på en skala fra 0 til 30 ved hjelp av Mini Mental Status-testen i undersøkelser med lang observasjonstid (1–3 år)

Medikament, dose (nummer i referanselisten)	Skår ved inklusjon	Behandlingstid i uker	Forskjell i skår under oppfølging mellom behandlings- og placebo-gruppe (p-verdi)
Donepezil, 5–10 mg/dag (n = 214)	17,1	12	+1,5 (< 0,001) ¹
		24	+1,3 (< 0,001) ¹
		54	+0,7 (ikke signifikant) ¹
Placebo (n = 217) [26]	17,1		
Donepezil, 5–10 mg/dag (n = 147)	19,4	12	+0,7 (< 0,053) ¹
		24	+1,5 (< 0,001) ¹
		52	+1,8 (< 0,001) ¹
Placebo (n = 144) [27]	19,3		
Donepezil, 5–10 mg/dag (n = 283)	19,0	12	+0,9
		96–104	+0,8 (< 0,0001)
Placebo (n = 283) [28]	19,0		
Donepezil, 5–10 mg/dag (n = 253)	27,3	24	+0,42
		48	+0,49
		72	+0,50
		96	+0,51
		120	+0,30
		144	+0,44
Placebo (n = 259) [29]	27,4		

¹ Beregnet fra figur

tiviteter og atferdsforstyrrelser, var det beskjedne og for det meste statistisk ikke-signifikante effekter. På bakgrunn av disse og andre funn ble det konkludert med at donepezil reduserte sannsynligheten for progresjon av Alzheimers sykdom bare de 12 første behandlingsmånedene. I en redaksjonell kommentar ble det anført at donepezil kunne ha en viss gunstig effekt, men at denne var meget begrenset og tilsynelatende forbigående (33).

Hos pasienter med ubehandlet Alzheimers sykdom og mild kognitiv forstyrrelse hadde 12 måneders behandling med rivastigmin små, men statistisk signifikante effekter på flere diagnostiske tester (34). Liknende funn ble gjort etter 12 måneders behandling med galantamin (35). Kognitive funksjoner (ADAS-Cog) ble bedret i forhold til det som tidligere ble funnet hos sammenliknbare kontrollpasienter i en annen placebokontrollert studie.

Metaanalyser og oversiktsartikler

Behandling med kolinesterasehemmere av pasienter med Alzheimers sykdom er også blitt evaluert i metaanalyser og oversiktsartikler. Konklusjonene har ikke vært entydige. I én oversikt av 22 studier med varighet fra seks uker til tre år ble det konkludert med at det vitenskapelige grunnlaget for å anbefale donepezil, rivastigmin og galantamin var tvilsomt på grunn av minimale kliniske effekter (forskjell i skår i favør av medikamentene varierte fra 1,5 til 3,9 poeng, ADAS-cog) (36). Metodologiske svakheter ved studiene ble også påpekt. Ifølge en annen oversiktsartikkel, som omfattet 26 studier med de tre kolinesterasehemmerne, forsinket preparatene utviklingen av kognitiv forstyrrelse med minst seks måneder (37). I en metaanalyse som omfattet 14 studier, var effektene små, og resultatene, basert på funksjonelle tester, viste ingen klar nytte-risiko-profil (38). I en annen metaanalyse som omfattet 16 studier av minst 12 ukers varighet, fant man små, men statistisk signifikante effekter av de tre kolinesterasehemmerne (39). Hyppigheten av bivirkninger og frafall var høyere hos de aktivt behandlede pasientene.

I en oversiktsartikkel som omfattet ti studier, var det hos pasienter med Alzheimers sykdom og vaskulær demens moderate effekter av donepezil på kognitive (ADAS-cog) og globale funksjoner (CIBIC-plus) (40). Ved en gjennomgang av 27 studier ble det konkludert med at de tre kolinesterasehemmerne hadde effekt hos pasienter med mild til moderat Alzheimers sykdom, lewy-legemesykdom og vaskulær demens (41). Hos pasienter med alvorlig demens var det ikke sikkert bevist noen nytte av slik behandling.

Ved vaskulær demens har donepezil, rivastigmin og galantamin vist effekter på kognitive funksjoner, atferdsforstyrrelser og aktiviteter i dagliglivet (42).

Bivirkninger

Kolinesterasehemmere tolereres vanligvis bra, og de viktigste bivirkningene, som er doseavhengige, er relatert til preparatene kolinerge effekter (diaré, kvalme, oppkast). Videre kan det være slapphet, muskelkramper, synkope og søvnløshet. Seponering på grunn av bivirkninger forekommer likevel ofte. I en metaanalyse som omfattet 13 studier, ble medikamentene seponert på grunn av bivirkninger hos 18 %, mot 8 % seponering i placebogruppene (32). Hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom var seponeringsprosenten hos donepezil- og placebobehandlede pasienter henholdsvis 21 % og 8 % (18), hos pasienter behandlet med galantamin 24 mg/dag og 32 mg/dag var den 23 % og 32 %, mot 8 % i placebogruppen (19).

Det må utvises forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulær sykdom. Sinoatrialt og atrioventrikulært blokk samt kardiale arytmier er beskrevet hos noen få behandlet med kolinesterasehemmere (43, 44). I to placebokontrollerte studier var det etter to år høyere dødelighet hos galantaminbehandlede enn hos placebobehandlede (1,5 % (15/1 026) mot 0,5 % (5/1 022)), og de galantaminbehandlede viste heller ikke bedring i funksjonstester (45–47).

Diskusjon

Hvem kan ha nytte av kolinesterasehemmere? Det er vanskelig å forutsi. Effekten kan være tydelig hos noen, hos enkelte beskjeden, mens den hos andre ikke er til stede i det hele tatt (11, 30). Det har vært hevdet at bare 10–20 % av dem med Alzheimers sykdom har nytte av disse medikamentene (36).

Effekten av medikamentell behandling er gjennomsnittlig 1,5 poeng bedre skår enn i kontrollgrupper målt med MMS-testen (48). Dette er etter vår mening små forskjeller, ikke minst når den årlige reduksjon i MMS-skår ved Alzheimers sykdom er omkring 2,8 (variasjon 1,8–4,3) (49). Også andre tester som måler atferdsforstyrrelser, globale og kognitive funksjoner samt aktiviteter i dagliglivet har vist beskjedne effekter av kolinesterasehemmere (50).

En Cochrane Collaboration-rapport konkluderte med at den kliniske effekten av kolinesterasehemmere ved Alzheimers sykdom ikke var stor (32), og en dansk undersøkelse anførte at behandlingen var symptomatisk og sjelden ga egentlige forbedringer, men at det hos noen kunne oppnås en midlertidig oppbremsing av symptomutviklingen (50).

Det er blitt hevdet at den omtalte AD2000-studien har et fortrinn ved at den ikke var industrifinansiert (den ble gjennomført ved Birmingham University og sponset av National Health Service) (28, 51). De fleste av de refererte studiene har vært støttet av legemiddelindustrien. Tidligere arbeider har vist at industrifinansierte studier med pasienter med Alzheimers sykdom har strengere inklusjonskriterier enn ikke-industrifin-

nansierte og at de dermed er mindre representative for den uselekterte kliniske pasientpopulasjonen (52). Det er dessuten en generell tendens til at industrifinansierte studier har mer fordelaktige resultater enn ikke-industrifinansierte medikamentundersøkelser (53, 54). Kunnskap om disse forhold blir særlig relevant når det skal vurderes å implementere marginale medikamenteffekter i den kliniske hverdag.

Behandling med kolinesterasehemmere skal startes tidlig i sykdomsforløpet (55) og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av demens. Den kliniske nytten bør revurderes jevnlig (3, 56). Vi anbefaler at bare hos de pasientene der MMS-skåren etter to til fire måneders behandling enten øker eller ikke er redusert og der det blir bedre resultater på andre kliniske tester, bør behandlingen fortsette. Et spesielt problem er at selv om behandlingen ved objektiv vurdering synes nytteløs, vil forsøk på seponering ofte møte motstand fra pårørende. Holdningen vil gjerne være at alt må prøves i en situasjon preget av sykdomsprogrediering og fortvilelse hos både pasient og pårørende.

Vurdering av MMS-skår bør ideelt sett gjøres av et erfarent spesialistteam (3), men om det i klinisk praksis er nok fagfolk til å gjennomføre dette, er et annet spørsmål. Det kan være vanskelig å vurdere marginale behandlingseffekter, ikke minst når man vet at dagsformen hos demente kan variere. Samtidig bruk av psykoaktive preparater må også tas med i vurderingen. I én studie brukte henholdsvis 33 % og 24 % av donepezil- og placebobehandlede pasienter slike preparater (hypnotika, sedativer og anxiolytika) ved inklusjonen eller i løpet av observasjonstiden (17). I de fleste studiene finnes det imidlertid ingen opplysninger om samtidig medikasjon med slike preparater, hvilket svekker de studiekonklusjoner som trekkes.

Kan kolinesterasehemmere ha mer uttalt effekt hos pasienter som er bærere av et spesifikt gen, apolipoprotein (Apo) E ϵ 4-allelet? Apo E ϵ 4 er en risikofaktor for Alzheimers sykdom (57), og ca. 15 % av den europeiske befolkningen er bærere av genet (58). Men det er ikke funnet at effekten av galantamin eller donepezil er annerledes hos dem som er bærere av dette genet enn hos andre pasienter med Alzheimers sykdom (15, 19, 27, 29).

Konklusjon

Spørsmålet kan reises om de rapporterte beskjedne, men statistisk signifikante effektene virkelig har klinisk betydning. Det kan diskuteres om slike resultater skal tilsi implementering av medikasjonen i klinisk praksis (59). Medikamentene forhindrer ikke progresjon av sykdommen. En viss bedring av globale og kognitive funksjoner samt av atferdsforstyrrelser og daglige aktiviteter kan ses hos noen, mens det hos andre ikke kan påvises noen effekt. Varigheten av positiv ef-

fekt er usikker. De tre kolinesterasehemmere synes å ha lik klinisk effekt (60).

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pharmacia/Pfizer. Åsmund Reikvam har mottatt honorar for foredrag, møteledelse og rådgiving og/eller reisestøtte fra Astra/Zeneca, Aventis, MSD, Novartis, Nycomed og Pfizer.

Litteratur

- Bartus RT, Fean RL, Beer B et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408–17.
- Roman GC, Rogers SJ. Donepezil: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 161–80.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. TA019 Drugs for Alzheimer's disease: Guidance [html]. Donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. London, NICE, 2003: 1–8.
- Francis PT, Nordberg A, Arnold SE. A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection: do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 104–11.
- Brækhus A, Engedal K. Vaskulær demens – et årlig definert begrep. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1097–9.
- Purandare N, Burns A, Daly KJ et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ* 2006; 332: 1119–22.
- Tohgi H, Abe T, Kimura M et al. Cerebrospinal fluid acetylcholine and choline in vascular dementia of Binswanger and multiple small infarct types as compared with Alzheimer-type dementia. *J Neurol Transm* 1996; 103: 1211–1220.
- Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; 12: 29–36.
- Legemiddelstatistikk 2006, 2007. Legemiddelforbruket i Norge 2001–2005, 2002–2006. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2007.
- Engedal K. Diagnostikk og behandling av demens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 540–4.
- Engedal K, Brækhus A, Gjerstad L. Effekt av legemidler mot demens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1641–2.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS et al and the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136–45.
- Burns A, Rossor M, Hecker J et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 237–44.
- Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633–8.
- Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E on behalf of the Galantamine International-1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 1445–9.
- Tariot PN, Cummings JL, Katz IR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1590–9.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613–20.
- Winblad B, Kilander L, Eriksson S et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367: 1057–65.
- Raskind MA, Peskind ER, Wessel T et al. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000; 54: 2261–8.
- Koontz J, Baskys A. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2005; 20: 295–302.
- Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 874–7.
- Black S, Román GC, Geldmacher DS et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Positive results of a 24 week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323–32.
- Wilkinson D, Doody R, Helme R et al. and the Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia. A randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479–86.
- McKeith I, Del Ser T, Spano PF et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–6.
- Årslund D. Demens ved Lewy-legemer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 525–9.
- Mohs RC, Doody RS, Morris JC et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481–8.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489–95.
- AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105–15.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379–88.
- Nordberg A, Eriksdotter-Jönhagen M, Garlind A et al. Vårt ge symptomlindrande läkemedel vid Alzheimers sjukdom. *Läkartidningen* 2006; 103: 369–71.
- Engedal K. Utredning av demens og bruk av legemidler mot demens i sykehjem. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005, 125: 1188–90.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (review). *The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library* 2006, Issue 3: 1–75.
- Blacker D. Mild cognitive impairment – no benefit from vitamin E, little from donepezil. *N Engl J Med* 2005; 352: 2439–41.
- Almkvist O, Darreh-Shori T, Stefanova E et al. Preserved cognitive function after 12 months of treatment with rivastigmine in mild Alzheimer's disease in comparison with untreated AD and MCI patients. *Eur J Neurol* 2004; 11: 253–61.
- Blesa R, Davidson M, Kurz A et al. Galantamine provides sustained benefits in patients with «advanced moderate» Alzheimer's disease for at least 12 months. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 79–87.
- Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H-P et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321–7.
- Takeda A, Loveman E, Clegg A et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 17–28.
- Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN et al. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease. *Drugs Ageing* 2007; 24: 155–67.
- Lancôt KL, Herrmann N, Yau KK et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557–63.
- Passmore AP, Bayer AJ, Steinhagen-Thiessen E. Cognitive, global and functional benefits of donepezil in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from large-scale clinical trials. *J Neurol Sci* 2005; 229–230: 141–6.
- Olsen CE, Poulsen HD, Lublin HKF. Drug therapy of dementia in elderly patients. A review. *Nord J Psychiatry* 2005; 59: 71–7.
- Erkinjuntti T, Román G, Gauthier S. Treatment of vascular dementia – evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *J Neurol Sci* 2004; 226: 63–6.
- Australian Adverse Drug Reactions Committee (ADRAC). Cholinesterase inhibitors and cardiac arrhythmias. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2004; 23: 5.
- Suleyman T, Tefvik P, Abdulkadir et al. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J* 2006; 23: 641–2.
- FDA Alert for Healthcare Professionals. Galantamine hydrobromide [marketed as Razadyne, formerly Reminyl]. *FDA Alert* 5/2005. Washington D.C.: FDA, 2005.
- ADRAC. Deaths with galantamine in mild cognitive impairment studies. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2006; 25.
- www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/(9.11.2006).
- Sammanfattning av SBU: s rapport om demenssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU, 2006: 3–75.
- Burback D, Molnar FJ, St John P et al. Key methodological features of randomized controlled trials of Alzheimer's disease therapy. Minimal clinically important difference, sample size and trial duration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 534–40.
- Andersen SE. Specifikke lægemidler mod Alzheimers sygdom. *Rational Farmakoterapi* 2007; nr. 2.
- Attia J, Schofield P. What now for Alzheimer's disease? An epidemiological evaluation of the AD2000 trial. *Aust Prescr* 2005; 28: 134–5.
- Schneider LS, Olin JT, Lyness SA et al. Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 923–8.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167–70.
- Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C et al. Association of funding and conclusions in randomized drug trials. A reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003; 290: 921–8.
- Gauthier SG. Alzheimer's disease: the benefits of early treatment. *Eur J Neurol* 2005; 12 (suppl 3): 11–6.
- Pelosi AJ, McNulty SV, Jackson GA. Role of cholinesterase inhibitors in dementia care needs rethinking. *BMJ* 2006; 333: 491–3.
- Grundman M. Vitamin E and Alzheimer's disease: the basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 630S–65S.
- Ritchie K, Dupuy A-M. The current status of APO E4 as a risk factor for Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 695–700.
- Hogan DB. Donepezil for severe Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 367: 1031–2.
- Ritchie CW, Ames D, Clayton T et al. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 358–69.

Manuskriptet ble mottatt 9.11. 2006 og godkjent 12.12. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.