



Returadresse:
Cegedim Norway AS
Postboks 6 Leirdal
1008 Oslo

InfoMed

Faglig oppdatering for leger i allmennpraksis

Utgiver:
Cegedim Norway AS
Postboks 6 Leirdal, 1008 Oslo

www.InfoMed.no

Årgang 14 - Nr. 1 - januar 2006

DEMENS

Referanser

1. Davies P, Maloney AJF. Lancet 1976;308:1403
2. Summers WK et al. N Engl J Med 1986;315(20):1241-5.
3. Relman AS et al. N Engl J Med 1991;324:349-52.
4. Qizilbash N et al. JAMA 1998;280:1777-82.
5. Rogers SL, Friedhoff LT. Dementia. 1996 Nov-Dec;7(6):293-303.
6. Lanctôt KL et al. CMAJ 2003;169(6):557-64.
7. Ritchie CW, et al. Am J Geriatr Psychiatry 2004;12(4):358-69.
8. López-Pousa S et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;19:189-95.
9. Takeda A et al. Int J Geriatr Psychiatry 2006;21:17-18.
10. Whitehead A, et al. Int J Geriatr Psychiatry 2004;19:624-33.
11. Lanctôt KL, Herrmann N. Evidence-Based Mental Health 2005;8:15
12. Birks JS, Harvey R. Donepezil. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3.
13. Loy C, Schneider L. Galantamine. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4.
14. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M., Rivastigmine. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4.
15. Courtney C, et al; AD2000 Collaborative Group. Lancet 2004;363(9427):2105-15.
16. AD2000 protocol. AD2000 study homepage. Available at: <http://www.ad2000.bham.ac.uk/AD2000%20protocol.pdf>. Accessed January 15, 2006.
17. Comment by Anders Wimo on: Hakon Heimer. Cholinesterase Inhibitors Not What They're Cracked Up To Be? Alzheimer Research Forum. 5 July 2004. Available at: <http://www.alzforum.org/new/detail.asp?id=1038>. Accessed January 15, 2006.
18. Wimo A, et al. Donepezil Nordic Study Group. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;15(1):44-54.
19. Smith R. The failings of NICE. BMJ 2000;321:1363-1364.
20. Smith R. The triumph of NICE. BMJ 2004;329:0.
21. Alzheimer's disease - donepezil, rivastigmine and galantamine. NICE homepage. Available at: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=14400>. Accessed January 15, 2006.
22. Alzheimer's disease - donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review). NICE homepage. Available at: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=104058>. Accessed January 15, 2006.
23. Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence. The Clinical and Cost-Effectiveness of Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, and Memantine for Alzheimer's Disease. Available at: http://www.nice.org.uk/pdf/Alz_assessment_report_0205.pdf. Accessed January 15, 2006.
24. So what is a QALY? eBandolier. Available at: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band24/b24-7.html>. Accessed January 15, 2006.
25. Devlin N, Parkin D, Gold M. WHO evaluates NICE. BMJ 2003;327:1061-1062.
26. Overshott R, Burns A. Treatment of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:53-59.
27. Lu S, Hill J, Fillit H. Am J Geriatr Pharmacol 2005;3:92-102.
28. Kaduszkiewicz H, et al. BMJ 2005;331:321-327
29. Comment by Jacqueline Birks on: Kaduszkiewicz H, et al. BMJ 2005;331:321-327. Available at: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/331/7512/321#115586>. Accessed January 15, 2006.
30. Terapienbefaling: Kolinesterasehemmere ved Alzheimers sykdom. Statens Legemiddelverk 2005. Available at: <http://www.legemiddelverket.no/upload/19999/Terapienbefaling-Kolinesterasehemmere-Alzheimer27.pdf>. Accessed January 15, 2006.
31. Demenssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. SBU januar 2006. Available at: http://www.sbu.se/filer/content0/dokument/Demens_sammanfattning.pdf. Accessed January 19, 2006.

C Aricept "Pfizer"
Middel mot demens. ATC-nr.: N06D A02
T TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg og 10 mg: Hver tablett inneholder: Donepezilhydroklorid 5 mg, resp. 10 mg, laktose. Fargestoff: 5 mg: Titandioksid (E 171), 10 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad. **Dosering:** Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Diagnosen bør stilles i henhold til gjeldende retningslinjer. Behandling bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sørge for legemiddelinntaket hos pasienten, er tilgjengelig. Voksne/eldre: Startdose 5 mg 1 gang daglig. Tas om kvelden like før sengetid med eller uten mat. Daglig dose på 5 mg bør opprettholdes i minst 1 måned for å kunne vurdere tidligste kliniske respons på behandling, samt for å oppnå "steady state"-konsentrasjoner. Dosen kan deretter økes til 10 mg 1 gang daglig. Maks. anbefalt dose er 10 mg daglig. Ved opphør av behandling sees en reduksjon av klinisk effekt. Nedsatt nyrefunksjon krever ikke dosereduksjon. Ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon bør opptrapping av dose gjøres i.h.t. individuell toleranse. Det foreligger ikke data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Kontraindikasjoner:** Kjent overfølsomhet for donepezilhydroklorid, piperidinderivat eller noen av de øvrige innholdstoffene i preparatet. **Forsiktighetsregler:** Klinisk gevinst bør revurderes jevnlig. Individuell respons av donepezil kan ikke predikeres. Etter seponering vil pasientens funksjon falle tilbake til nivået pasienten ville vært på uten behandling. Ved anestesi kan donepezilhydroklorid sannsynligvis forsterke effekten av suksameton. Ved astma, obstruktiv lungesykdom, kardiale ledningsforstyrrelser, kramper, ulcussykdom eller urineivobstruksjon, bør forsiktighet utvises. Ved tilfeller av synkope og kramper bør mulighet for hjerteblokk og lang sinuspause vurderes. Ved tilfeller av uforklarlig leverdysfunksjon bør seponering av Aricept vurderes. Samtidig administrering med andre acetylkolinesterasehemmere, kolinerge agonister eller antagonist bør unngås. Kolinergerika kan ha potensiale til å forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer. Donepezil kan hos enkelte pasienter medføre søvnighet, svimmelhet og muskelkramper og derved påvirke evnen til bilkjøring og betjening av maskiner. **Interaksjoner:** Interaksjonsstudier utført in vitro viser at ketokonazol som inhiberer CYP 3A4, inhiberer donepezilmetabolisme. Gjennomsnittlig donepezilkonsentrasjon økes med ca. 30%. Andre CYP 3A4-inhibitorer som itraconazol og erytromycin, og CYP 2D6-inhibitorer som fluoksetin, kan også inhibere metabolismen av donepezil. Enzymindusere som rifampicin, fenytoin, karbamazepin og alkohol, kan redusere nivåene av donepezil. Siden betydningen av inhiberende eller induserende effekt ikke er

kjent, bør slike kombinasjoner brukes med forsiktighet. Donepezilhydroklorid har potensiale til å interferere med medikamenter med antikolinerg effekt. Det er også potensielt fare for synergistisk effekt ved samtidig behandling med medikamenter som suksinylkolin, andre neuromuskulære blokkere, suksameton, kolinerge agonister eller betablokkere som har effekt på hjertets ledningsevne. Interaksjon med muskelrelaksantia med kolinerge egenskaper kan forekomme. **Graviditet/Amning:** Risiko ved bruk under graviditet og amning er ikke klartlagt (overgang i morsmelk er ukjent). Preparatet skal ikke brukes av gravide eller ved amning. **Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er diaré, brekninger og kvalme, muskelkramper, tretthet, insomnia. Hyppige (>1/100): Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme, mavebesvær. Hud: Utslett, kløe. Metabolske: Anoreksi. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper. Psykiske: Hallusinasjoner, agitasjon, aggressiv oppførsel. Sentralnervesystemet: Svimmelhet, insomnia. Sirkulatoriske: Synkope. Urinveier: Urininkontinens. Øvrige: Hodepine, tretthet, smerte, ulykker, forkløvelse. Mindre hyppige: Gastrointestinale: Blødninger, mave- og duodenalsår. Sentralnervesystemet: Kramper. Sirkulatoriske: Bradykardi. Øvrige: Små økninger i serumkonsentrasjonen av muskulært kreatinkinase. Sjeldne (<1/1000): Lever: Leverdysfunksjon, inkl. hepatitt. Sentralnervesystemet: Ekstrapyramidale symptomer. Sirkulatoriske: Sinoatrialt og atrioventrikulært blokk. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Overdosering med kolinesterasehemmer kan resultere i kolinerge krise karakterisert ved uttalt kvalme, brekninger, spyttsekresjon, svette, bradykardi, hypotensjon, respirasjonsdepresjon, kollaps og krampeanfoll. Økt muskelsvakhet er en mulighet og kan forårsake død hvis respirasjonsmuskulaturen er involvert. Behandling: Tertiære antikolinergika som atropin, kan brukes som antidot. Intravenøs atropinsulfat titrert til effekt. Anbefalt initial dose 1-2 mg i.v. med påfølgende dosering basert på klinisk respons. Atypisk respons på blodtrykk og hjerterytme er rapportert med andre kolinergerika ved samtidig administrering av kvartære antikolinergika som glykopyrrolat. Det er ukjent om donepezilhydroklorid og/eller dets metabolitter kan fjernes ved dialyse (hemodialyse, peritoneal dialyse eller hemofiltrasjon). **Egenskaper:** Klassifisering: Acetylkolinesterasehemmer. Virkningsmekanisme: Spesifikk og reversibel hemming av acetylkolinesterase som er predominant i hjernen. Donepezil er en 1000 ganger mer potent hemmer av acetylkolinesterase enn av butyrylkolinesterase, et enzym som hovedsakelig finnes utenfor sentralnervesystemet. Ved "steady state" etter daglige doser på 5 mg eller 10 mg sees en hemming av acetylkolinesterase (målt i erytrocyttmembran) på henholdsvis 64% og 77%. Hemming av acetylkolinesterase i røde blodlegemer viser god overensstemmelse med endring i ADAS-cog som er en skala for undersøkelse av kognitiv funksjon. Absorpsjon: Maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 3-4 timer uavhengig av matinntak. "Steady state" oppnås etter ca. 3 uker. Plasmakonsentrasjon og AUC stiger proporsjonalt med dosen. Proteinbinding: Ca. 95%. Proteinbinding for metabolittene er ikke fastslått. Halveringstid: Ca. 70 timer. Metabolisme: Donepezilhydroklorid metaboliseres i noen grad i lever via cytokrom P-450-systemet til en aktiv metabolitt 6-O-desmetyldonepezil og flere inaktive metabolitter. Isoenzymene CYP 3A4 og i mindre grad CYP 2D6 er involvert i metabolismen. Utskillelse: Omkring 57% utskilles via urin, hvorav ca. 17% uomdannet. Ca. 15% via fæces. **Pakninger og priser:** 5 mg: Datopakn.: 28 stk. kr 851,90, 98 stk. kr 2895,50, Endose: 50 stk. kr 1494,20 10 mg: Datopakn.: 28 stk. kr 923,90, 98 stk. kr 3147,70, Endose: 50 stk. kr 1622,80. T: 71). **Refusjon:** Behandling skal bare startes av leger med erfaring i diagnostisering og oppfølging av pasienter med Alzheimers demens. Diagnostiseringen av kognitive og globale funksjoner (MMSE), samt funksjonsnivå skal gjøres i tråd med aksepterte retningslinjer (DSM IV, ICD 10), før start av behandling. Opplysninger fra pasientens hovedomsorgsyter skal innhentes. Effekten av behandlingen skal kontrolleres minst hver 6. måned. Sykdomsforløpet skal tilsis at pasienten har nytte av behandlingen, og pasientens MMSE score skal være 12 poeng eller over. **Sist endret:** 01.01.2006

Referanser:

1. JAGS 51:937-944, 2003

Redaktør: Sven Stikbakke

Redaksjonens adresse:
Postboks 6 Leirdal
1008 OSLO

Telefon: 21 50 90 00
Telefax: 21 50 90 01
E-mail: Infomed@PharmaNet.no
Internett: www.infomed.no

Forfatterne og redaksjonskomiteen nedlegger et stort arbeid i å sikre at alle faglige opplysninger er korrekte. Med bakgrunn i kunnskapsendring, manglende konsensus, spesielle forhold i hver enkelt klinisk situasjon og muligheten for menneskelig feil, minner vi om at kolleger må basere kliniske avgjørelser på selvstendige vurderinger, og om nødvendig søke tilleggsinformasjon i standardverker og produktomtaler. Kopiering av INFOMED til privat bruk tillates. Se www.infomed.no for tidligere artikler i utskriftsvennlig format.

Copyright© 2006 INFOMED
ISSN 1504-2499

Effekt av kolinesterasehemmere ved demens

Av: Peter Wetterberg, overlege Hukommelsesklinikken, Geriatrik avdeling Ullevål Universitetssykehus

Bakgrunn

Etter Davies' og Maloneys artikkel i Lancet i 1976⁽¹⁾ om redusert antall kolinerge nevroner i hjerner fra pasienter med Alzheimers sykdom, kom det raskt behandlingsforsøk med ulike substanser som skulle øke den kolinerge aktiviteten i hjernen. Målbare resultater fikk man først med bruken av kolinesterasehemmeren takrin (tetrahydroaminoacridin). Den første studien av betydning ble publisert av Summers og medarbeidere i New England Journal of Medicine i 1986⁽²⁾. Selv om denne studien senere er blitt kritisert for mangler i metodologien⁽³⁾, ble funnene reproduisert i senere studier av høyere kvalitet. En metaanalyse av 12 takrinstudier med totalt 1.984 pasienter i 1998⁽⁴⁾ viste at takrin hadde en signifikant effekt på resultatene på Mini-mental status og andre, mer globale mål på funksjon. Man så også ikke-signifikante effekter på atferd og funksjon i dagliglivet.

De nye preparatene

Da metaanalysen av takrin ble publisert, hadde det allerede blitt utviklet og registrert en ny kolinesterasehemmere, donepezil (registrert 1997), fra det japanske legemiddelfirmaet Eisai. I 1996 ble det publisert en tolv ukers prospektiv, randomisert, dobbeltblind studie på pasienter med Alzheimers sykdom⁽⁵⁾. Man viste der at 5 mg donepezil daglig ga 50 % lavere sannsynlighet for forverring i studieperioden enn placebo (11 % vs. 20 %). Denne moderate effektstørrelsen er i tråd med hva man har sett i alle senere studier av kolinesterasehemmere. Ganske snart kom det to andre preparater, rivastigmin (1998) og galantamin (2000), som i alt vesentlig har vist seg å ha samme type og grad av virkning som donepezil⁽⁶⁻⁹⁾.

Bevis for effekt

Det er etter hvert blitt publisert en rekke metaanalyser av effektstudier for kolinesterasehemmere⁽⁶⁻⁹⁾, som alle viser at man ser signifikante effekter på kognitiv funksjon, og for noen også på ADL-funksjon og atferd. Metaanalyser bygger som regel på at data blir ekstrahert

fra publiserte artikler. For å unngå den forvrengning av data som kan bli resultatet av dette, er det blitt gjort en analyse av individuelle pasientdata fra databasene hos Eisai⁽¹⁰⁾. Man hadde da tilgang til data fra så vel publiserte som upubliserte studier på 2.376 pasienter, hvorav 1.483 på aktiv behandling. Resultatene viste signifikant effekt på mål på kognitiv funksjon og på den totale kliniske vurderingen (så kallet CIBIC: Clinician's Interview Based Impression of Change). Denne analysen er i en kommentarartikkel i Evidence-based Mental Health blitt vurdert til å være av meget høy kvalitet⁽¹¹⁾.

Cochrane-samarbeidet har også laget oversikter som er blitt kontinuerlig oppdatert etter hvert som man har fått inn nye data⁽¹²⁻¹⁴⁾.

I senere tid er det blitt publisert metaanalyser og studier der man har sett på data fra alle tre preparatene⁽⁶⁻⁹⁾. Man har ikke sett noen signifikante forskjeller mellom preparatene. Alle disse analysene viser altså signifikante effekter for dem som går på aktiv behandling sammenlignet med placebo, uansett preparat. Cochrane-analysens konklusjon hva gjelder donepezil er at klinisk effekt nå er sikkert dokumentert opp til ett år, men at de økonomiske konsekvensene av behandlingen er utilstrekkelig klartlagt⁽¹²⁾.

AD2000

Økonomien er det mest omdiskuterte punktet hva gjelder behandling med kolinesterasehemmere. Behandlingen er dyr, i Norge 30-37 kroner/dag, og det er ikke blitt gjort noen prospektiv studie med økonomiske konsekvenser som hovedmål. Alle helseøkonomiske analyser er blitt gjort mer eller mindre retrospektivt med forskjellige modeller for å beregne kostnadene. Hvordan slike modeller skal utformes er det ikke enighet om. Sommeren 2004 ble det publisert en studie av donepezil, AD2000⁽¹⁵⁾, som fikk mye oppmerksomhet i media. Forfatterne konkluderte med at behandlingen ikke kunne anbefales på grunn av at den ikke var kostnadseffektiv og ikke ga effekt av betydning. AD2000 var ment å være en naturalistisk studie, men brukte et "usikkerhetskriterium" for inklusjon. Pasienter skulle ikke inkluderes i studien dersom legen følte at der var en helt klar indikasjon og gode muligheter for effekt, eller dersom der var liten sjans for effekt. Kun pasienter der man var usikker på mulighetene til effekt skulle inkluderes. Denne vurderingen var overlatt til den enkelte lege⁽¹⁶⁾. Studien klarte ikke å inkludere mer enn en sjettedel av de 3000 pasienter man hadde planlagt å få med. I tillegg var det et meget stort bortfall av pasienter

etter hvert, slik at det etter to år nesten ikke var pasienter igjen. Som mange kommentatorer har fremholdt, klarte man tross alle disse hindringene å påvise signifikant effekt av aktiv behandling sammenlignet med placebo, også etter to år. Det har også vist seg at det ikke forandrer resultatene i metaanalysen dersom man inkluderer AD2000 blant de vurderte studiene⁽⁹⁾.

I AD2000 vurderte man kostnadene ved blant annet å se på tid til institusjonalisering og forbruk av offentlige helse-tjenester. Man inkluderte ikke kostnader for pårørendearbeid, såkalt informell pleie. Man kunne ikke finne forskjell i tid til sykehjemsplassering mellom gruppene, men man fant høyere kostnad for helsetjenester hos dem med aktiv behandling. Den svenske helseøkonomen Anders Wimo sier i en kommentar til AD2000⁽¹⁷⁾ at resultatene ikke utelukker kostnads-nøytralitet, det vil si at pasientens behandling blir omtrent like dyr med eller uten medisin. Dette var hva han viste i tilknytning til den nordiske donepezilstudien⁽¹⁸⁾, der kostnadene var noe lavere for pasienter på aktiv behandling, sammenlignet med placebo.

Retningslinjene fra NICE

NICE, the National Institute of Health and Clinical Excellence ble opprinnelig etablert i 1999, og er et statlig finansiert organ. Oppgaven er å vurdere medisinske metoder. NICE skal utvikle kliniske retningslinjer som skal være bindende for det statlige helsevesen (NHS, National Health Service) i England og Wales (Skottland har en egen NHS). NICE har til sin hjelp et organ kalt the NHS Health Technology Assessment Programme, som er basert ved University of Southampton og som har en stor stab av forskere som gjennomfører meta-analyser og helseøkonomiske studier.

Redaktør Richard Smith i British Medical Journal har kritisert NICE for ikke å være ærlig om sin virkelige rolle. Han mener at rasjonering av helseresurser er nødvendig, og har sagt at NICE burde skifte navn til CHOR, Committee for Honest and Open Rationing^(19,20).

NICE publiserte retningslinjer for behandling med kolinesterasehemmere i 2001⁽²¹⁾, der man anbefalte behandling ved Alzheimers sykdom. Dermed fikk alle pasienter i England og Wales tilgang til disse midlene gjennom NHS. Tidligere hadde det vært avhengig av hvor man bodde. I mars 2005 la NICE frem et utkast til nye retningslinjer⁽²²⁾, der man ga motsatt anbefaling, det vil si at demenspasienter ikke skulle ha behandling med kolinesterasehemmere. Man foreslo at de som allerede sto på behandling skulle få fortsette, men at ingen nye pasienter skulle starte på behandling. Det var ikke manglende effekt som gjorde at man ikke lenger ville anbefale offentlig finansiering av behandlingen, men kostnaden. Analysen fra the NHS Health Technology Assessment Programme, som NICE baserer sin beslutning på, finnes tilgjengelig på nett⁽²³⁾. Den delen som omtaler effekt av kolinesterasehemmere finnes publisert i sin helhet⁽⁹⁾. Liksom andre metaanalyser viser denne til signifikante effekter av kolinesterasehemmere.

Den foreløpige versjonen av anbefalingen fra NICE er foreløpig ikke trådt i kraft, men er fortsatt til vurdering. En endelig ny anbefaling ventes å komme i første kvartal 2006.

Et sentralt begrep i diskusjonen er hvordan man vurderer hva som er helseøkonomisk forsvarlig. NICE bruker begrepet Quality Adjusted Life Years, QALY. Dette er et noe diffust begrep som er vanskelig å beregne. I korthet innebærer

det at dersom en intervensjon leder til at man lever ett år lengre med normal livskvalitet, så gir det ett poeng. Dersom livskvaliteten er redusert, får man mindre enn ett poeng pr. år. Selv om ikke livslengden økes av intervensjonen kan man teoretisk beregne forskjellen i QALY-poeng med og uten en intervensjon⁽²⁴⁾. Det er blitt hevdet at NICE mener at en akseptabel kostnad for ett QALY er 30.000 GBP (drøyt 350.000 NOK), men analyser tyder på at deres vurderinger er mer komplekse enn som så⁽²⁵⁾.

Overshott og Burns⁽²⁶⁾ mener at den modell NICE bruker undervurderer kostnadene for heldøgns institusjonspleie. At NICE ikke tar hensyn til konsekvensene for pårørende og kostnaden for pårørendeomsorg dreier også resultatene i medikamentets disfavør. NICE forutsetter også at pasientene fortsetter å bruke kolinesterasehemmere uavhengig av effekt. Dette stemmer ikke med den kliniske virkelighet, der medisinene oftest blir seponert dersom man ikke ser effekt. En amerikansk case-kontrollstudie⁽²⁷⁾ har sett på kostnader definert som hva forsikringen måtte betale, inkludert hjemmesykepleie og korttidsopphold på sykehjem. Den studien inkluderte heller ikke noe økonomisk mål for pårørendeinnsats, men viste tross det ikke noen merkostnad, heller en besparing for de pasienter som brukte donepezil.

Hamburggruppens arbeid

Kaduszkiewicz og medarbeideres artikkel i BMJ 2005⁽²⁸⁾ er også blitt gjenstand for debatt. De arbeider på oppdrag av Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), det tyske motstykket til NICE. Etter en systematisk gjennomgang av studier av kolinesterasehemmere kommer de til den konklusjon at samtlige studier er så metodologisk svake at man ikke kan si at det finnes evidens for effekt. De underkjenner også metaanalysene som er blitt utført, og mener at for eksempel Cochranes arbeid er av for lav kvalitet til å kunne godkjennes. Artikkelen utløste en rekke leserbrev⁽²⁹⁾. Kaduszkiewicz et al gjør et stort poeng av hva som ikke er beskrevet i de publiserte artiklene, men som flere respondenter sier er det ikke nødvendigvis slik at man ikke har gjort ting, bare for at den ikke er nevnt i artikkelen. Majoriteten av studiene er gjennomført etter GCP-retningslinjene, og oppfyller dermed de kvalitetskrav som Kaduszkiewicz et al etterlyser. Birks, som er ansvarlig for Cochranes meta-analyser, tilbakeviser kritikken i flere punkter⁽²⁹⁾. Hun peker på at det man ser i studiene ikke er noen få tilfeldige signifikante effekter, nesten alle studiene viser signifikant effekt. Ingen korreksjoner for multiple sammenligninger vil forandre dette. Et annet problem er hvordan man kompenserer for at pasienter forsvinner ut av studiene, så kallet dropout, og her fremholder Birks at Cochranesamarbeidet har brukt forskjellige metoder for å vurdere effekten av dette, uten å finne at det svekker resultatene.

Sammendrag

Kolinesterasehemmere har signifikante, men moderate effekter på kognisjon og på globale effektmål ved demens i opp til ett år. I tillegg ser man effekt på funksjon i dagliglivet og på atferd. Dette er en ukontroversiell påstand i dag, med rikelige beviser av høy kvalitet fra mange ulike kilder. Det anbefales å forsøke behandling med kolinesterasehemmere ved demens^(26,30). Det som er tema for debatt er hvordan den økonomiske gevinst eller kostnad for behandlingen skal beregnes, og hvorvidt effekten er verdt kostnaden.



Aricept® utsetter
tiden til sykehjemsinnleggelse
for pasienter med
Alzheimers sykdom¹