

Klinische vraag

Wat is het effect van rivastigmine versus placebo op de tijd tot het ontstaan van de ziekte van Alzheimer en op de snelheid van cognitieve achteruitgang bij personen met lichte cognitieve beperking (MCI)?

Duiding

E. Vermeire

Bespreking van

Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* 2007;6:501-12.

Achtergrond

MCI of 'mild cognitive impairment' werd door de American Academy of Neurology in 2001 gedefinieerd als 'meetbare, gestoorde geheugenfunctie die groter is dan te verwachten volgens de leeftijd en de opleiding'¹. MCI refereert dus naar een overgangszone tussen normale veroudering en dementie. Er zijn aanwijzingen dat de cognitieve functies verder achteruitgaan bij personen met MCI. In studies met meer dan vijf jaar follow-up, evolueerde 10 tot 15 % van de personen met MCI naar dementie of de ziekte van Alzheimer¹. Of rivastigmine dit proces kan afremmen werd nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: MCI, gedefinieerd als tekens van cognitieve achteruitgang, een **Clinical Dementia Rating** (CDR) van 0,5 en een score < 9 op de **New York University delayed paragraph recall test**
- exclusiecriteria: ziekte van Alzheimer volgens DSM IV of de criteria van de National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRD); depressie (HAM-D<13); gekende primaire neurodegeneratieve ziekte; ernstige onstabiele fysieke toestand; score>4 op de aangepaste Hachinski ischaemic scale; voorgeschiedenis van TIA; ernstige of onstabiele cardiovasculaire ziekte of astma; gekende overgevoeligheid voor of recente inname van cholinesterase-inhibitoren
- van de 1526 gescreende personen werden er uiteindelijk 1018 met een gemiddelde leeftijd van 70 (SD 7) jaar (53% vrouwen) uit 65 onderzoekscentra in 14 landen geïncludeerd.

Onderzoeksoepzet

- dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie
- er werden 508 personen toegewezen aan de rivastigmine en 510 aan de placeboarm
- na een titratieperiode van 18 weken bedroeg de ingenomen dosis rivastigmine minimaal 3 mg per dag en maximaal 12 mg per dag (gemiddeld 5,67 (SD 3,20) mg per dag)
- gedurende een periode van drie tot vier jaar werden de personen driemaandelijks onderzocht op de aanwezigheid van de ziekte van Alzheimer (zowel volgens DSM IV als volgens NINCDS-ADRD).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot de klinische diagnose van de ziekte van Alzheimer
- bijkomende primaire uitkomstmaat: gemiddelde verandering in score op een reeks van tien cognitieve testen
- secundaire uitkomstmaten: ADAS-cog, MMSE, ADCS-ADL, GDS, CDR, Beck depression inventory, NPI, levenskwaliteit, veranderingen op MRI hersenen
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- over een periode van drie tot vier jaar evolueerde 17,3% van de rivastigminegroep tegenover 21,4% van de placebogroep naar de ziekte van Alzheimer (HR 0,85; 95% BI 0,64 tot 1,12; p=0,225)
- geen significant verschil tussen beide groepen noch in gemiddelde verandering van score op de cognitieve testenbatterij, noch op de secundaire uitkomstmaten
- geen verschil tussen beide groepen in totale incidentie van ongewenste effecten
- twee- tot viermaal meer cholinerge bijwerkingen (nausea, braken, diarree en duizeligheid) met rivastigmine
- studieuitval: hoger in de rivastigminegroep (12,2% versus 6,7%).

Conclusie van de auteurs

Vier jaar behandeling met rivastigmine heeft bij personen met MCI geen significant effect op progressie naar de ziekte van Alzheimer of op evolutie van de cognitieve functie. In deze studie was de progressie van MCI naar de ziekte van Alzheimer lager dan voorspeld. Behandeling met rivastigmine ging niet gepaard met significante veiligheidsproblemen.

Financiering: Novartis Pharma AG, Zwitserland.

Belangenvermenging: de sponsor werkte mee aan de studieopzet en -planning en leverde de studiemedicatie. Bijna alle auteurs hadden banden met de sponsor als 'consultant' of spreker en/of ontvingen honoraria voor deelname aan deze studie.

1. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.
2. Kluger A, Ferris SH, Colomb J, et al. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:168-79.
3. Lyketsos CC, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the

cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475-83.

4. Petersen RC, Thomas RC, Grundman M, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
5. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007;4:1818-28.

Methodologische beschouwingen

Een eerste probleem schuilt in de nog onduidelijke definitie van MCI. Hoeveel geheugenverlies is als meer dan normaal te beschouwen of hoeveel geheugenverlies kan worden beschouwd als een symptoom van milde dementie? Voor de NYU delayed paragraph recall score kiezen de auteurs een afkappunt van negen. Dit zou met een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 43%, de evolutie naar dementie moeten voorspellen². Dit afkappunt werd echter niet gecorrigeerd voor leeftijd en educatie van de studiepopulatie. Een andere vraag is of we ook subtiele veranderingen in andere cognitieve activiteiten moeten laten meespelen en of deze veranderingen een teken zijn van de normale veroudering of eerder van een beginnende dementie. Ook is het nog onduidelijk hoeveel personen met MCI daadwerkelijk zullen evolueren naar de ziekte van Alzheimer of naar een andere vorm van dementie. Zo werden personen met tekens van depressie geëxcludeerd terwijl er aanwijzingen bestaan dat MCI vaak gepaard gaat met depressieve symptomen en dat deze zelfs beschouwd worden als een voorspellende factor om te evolueren naar de ziekte van Alzheimer³.

Het is niet duidelijk hoelang de proefpersonen al MCI hadden vooraleer ze werden opgenomen in de studie. Randomisering van de studiepopulatie, blinding van zowel patiënten als onderzoekers en titratie van de medicatie worden nauwkeurig beschreven in het studieprotocol. Tussen de rivastigmine- en de placebogroep waren er uiteindelijk geen verschillen in demografische basiskarakteristieken. Evenmin verschilde het scoren op acht cognitieve en functionele schalen (waaronder MMSE, ADAS-cog, NPI, ADL) tussen beide groepen bij het begin van het onderzoek. De diagnose van Alzheimer (het primaire eindpunt) werd gesteld op basis van gevalideerde criteria. Deze studie werd volledig gedirigeerd door de sponsorende firma.

Bespreking van de resultaten

Met rivastigmine kon men in vergelijking met placebo geen vermindering in progressie naar de ziekte van Alzheimer vaststellen. In hun bespreking vermelden de auteurs dat de progressie naar Alzheimer dementie in deze studie lager

was dan verwacht. Men had 10% per jaar verwacht, maar uiteindelijk evolueerde slechts 5% van de studiepopulatie per jaar naar dementie. De auteurs wijten dit aan de keuze van de inclusiecriteria (afkapwaarde NYU delayed paragraph recall test en exclusie van personen met depressie). De power van de studie die berekend werd op basis van deze progressie (het primaire eindpunt) werd volgens hen daardoor waarschijnlijk onderschat, waardoor het effect van rivastigmine misschien groter zou zijn. Omdat voor het bijkomend primaire eindpunt geen powerberekening gebeurde, zou ook hier de evolutie van het cognitieve functioneren onderschat kunnen zijn. Het is niet duidelijk of er andere effecten zouden worden gezien bij het gebruik van een andere batterij cognitieve testen. Vermits de relatie tussen MCI en evolutie naar dementie nog niet goed gekend is, is het bovendien moeilijk om de resultaten te interpreteren.

Andere studies

Omwille van die onzekerheid over MCI als aparte klinische entiteit, kan de validiteit van alle klinische studies in twijfel getrokken worden. Tot nu toe werden vier moleculen uitgetest: vitamine E, donepezil⁴, galantamine en rivastigmine⁵. Geen enkele kon een preventief effect aantonen op de evolutie naar de ziekte van Alzheimer. In de acht geïncludeerde RCT's van een recent systematisch literatuuroverzicht werd het effect van donepezil, rivastigmine en galantamine vergeleken met placebo op de evolutie van MCI naar dementie of de ziekte van Alzheimer⁵. De studieduur varieerde van 24 weken tot 3 jaar. De conversie naar dementie varieerde van 13% (over 2 jaar) tot 25% (over 3 jaar) in de behandelde groep tegenover 18-28% in de placebogroepen. Slechts in twee studies konden puntschattingen van het relatieve risico voor conversie met betrouwbaarheidsintervallen worden berekend: 0,85 (95% BI 0,64 tot 1,12) en 0,84 (95% BI 0,57 tot 1,25).

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij personen met MCI rivastigmine in vergelijking met placebo de evolutie naar dementie niet kan afremmen. Er werden na vier jaar evenmin significante verschillen gezien in cognitief functioneren, gedrag en dagelijks functioneren. De relatie tussen MCI en dementie is bovendien slecht gekend. Momenteel is er voor geen enkele cholinesterase-inhibitor enig effect op de progressie van MCI naar dementie aangetoond.