

Memantin mot Alzheimers sykdom

Vurdering av dagens retningslinjer for bruk av memantin mot
Alzheimers sykdom .

stud. med. Sjur Even Aunmo



Vår 2009

Abstract

The elderly population of Norway is surging, and so is the use of medication for Alzheimer dementia. This paper seeks to investigate the validity of prescription guidelines as compared to current evidence regarding the novel drug memantine. Memantine is an expensive drug of modest effect, prescribed for moderate-to-severe Alzheimer dementia. Two meta-analyses supply the evidence: The well known Cochrane study of 2006 and the Lundbeck study of 2007. Lundbeck is the producer of Ebixa, Norway's sole source of memantine. In this paper, both studies have their quality examined and the validity of prescription guidelines, memantine for moderate-to-severe Alzheimer dementia, are commented in light of the evidence gathered. Results: Both studies show slight, but clinically evident and significant effect on global and cognitive domains. Limitations: The Cochrane study comes out methodologically superior to the Lundbeck-study; the latter lacking as to the risk of bias. The studies are limited to a six-month duration and economical effects are unconfirmed. They differ somewhat on their definition of moderate-to-serious dementia. Implications for further research: Concomitant use with donepezil and effect on agitation may show promise and impact on family-burden is still unexplored, as is the effect on specific symptoms. Conclusion: Treatment of Alzheimers disease with memantine causes a marginal, but significant improvement in the domains of cognition and global assessment of dementia, confirming the validity of current prescription guidelines. This effect may not be evident to the clinician.

Innhold

Abstract:	2
Innhold	2
Innledning.....	3
Farmakologi	3

Metoder	4
Søkestrategi	4
Vurdering av studier	5
Vurdering av Cochrane-studien (McShane et al, 2006):	5
Vurdering av Lundbeck-studien (Winblad et al 2007):	10
Vurdering av forskning og derav følgende tiltak.	14
Oppsummering og konklusjon:	14
Litteraturhenvisning:	14

Innledning

Som følge av generell velstand og det moderne helsevesens effektive ivaretagelse av etterkrigstidens store barnekull, ligger den innen ti år kommende eldrebølgen an til å bli den største innen kjent norsk historie. Etter hvert som befolkningspyramiden snus på hodet, skifter sykdomsbildet mot den høye alderdoms tilstander, hvorav demens vil være fremtredende. Blant disse er Alzheimers sykdom den mest utbredte hjernedegenerative tilstand, med 60% av tilfellene i gruppen (Engedal K, 2002). Inntil nylig har det vært lite å gjøre med Alzheimers sykdom, også kalt Alzheimers demens, som sakte forringer pasientenes sinnsfunksjon inntil døden løpet av omkring sju år (Mölsä et al 1986). Den er en stor belastning for de pårørende, som ser pasientens person brytes ned i lys av en dyster prognose. Memantin er det første stoffet i en ny demensmedikamentklasse med lav effekt og høy kostnad, kalt NMDA-reseptorantagonist etter hjernesignalsystemet det virker på. Denne oppgaven søker å ta for seg evidensen bak bruken av memantin mot Alzheimers sykdom av moderat-til-alvorlig grad, som er bruksindikasjonen i Norge.

Farmakologi

Memantin er en lavkonkurrerende NMDA-reseptorantagonist med rask av/på-kinetikk. Stuart A. Lipton og hans team oppdaget at memantin øver sin effekt i den synaptiske spalten, hvor den

svakt binder seg til NMDA-reseptorer og konkurrerer med glutamat om setet. På grunn av den ganske svake bindingen, når glutamat-signalet frem, men er noe svekket.

Innen medikamenthypotesene for Alzheimers sykdom hører eksitotoksisitetshypotesen med. Den danner grunnlaget for rasjonale bak memantins effekt: Glutamat er neurotransmitteren i hjernens største, ekstatatoriske system. For sterk stimulering av glutamat kan føre til over-influks av kalsium-ioner, som i sin tur aktiverer enzymer som skader cellen (Manev H et al 1986).

Fosfolipaser, endonukleaser og proteaser er blant enzymene som ødelegger cellens cytoskjelett, membran og DNA, og kan sågar føre cellen inn i apoptose. Eksitotoksisitet er en følge av flere tilstander som truer hjernen, deriblant neurodegenerative sykdommer (Kerchner og Choi, 2002). Patofysiologien bak eksitotoksisiteten i Alzheimers sykdom er enda ikke klarlagt, og ingen særlig spesifikk hypotese later til å fremgå av litteraturen, annet enn at den kan synes å oppstå som en misregulering etter skade på hjernen.

Svekket hukommelse er et av kardinaltegnene på Alzheimers sykdom. Det forskes for tiden på synaptisk plastisitet, som antas å være den fysiologiske prosessen bak dannelsen av minner, hvor NMDA-reseptorene er involvert. (Gaiarsa et al, 2002) Kognisjon er et av de utfallsmålene hvor memantin viser størst effekt.

Ifølge legemiddelverkets nettsider bør memantin (Ebixa) doseres gradvis økende for å unngå bivirkninger. Maksimal dose er 20mg, og man bør trappe opp mot denne over fire uker ved å gi pasienten 5mg hver dag den første uken, 10 hver dag den neste, 15 deretter og 20 den fjerde. 20mg oppgis som vedlikeholdsdose. Bør tas til samme tid hver dag og er ikke kjent påvirket av samtidig matinntak. Elimineringen er i all hovedsak renal og foregår ved førsteordenskinetikk. Halveringstiden er 60-100 timer. Basisk urin kan hemme utskillelse. Forstoppelse, hypertensjon, svimmelhet og hodepine oppgis som vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Venetrombose og hjertesvikt oppgis som mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$).

Metoder

Herunder følger uthenting av informasjon til anvendelse i vurderingen om retningslinjene for bruk av memantin mot moderat-til-alvorlig demens bør videreføres eller ikke.

Søkestrategi

Forskningen på memantin har generert et stort antall primærstudier, og søk i embase og medline gir godt over tusen treff. Det gir gode sjanser for at oppsummert litteratur er tilgjengelig, og jeg søkte etter denne gjennom de samme databasene, med tillegg av Cochrane Libraries, etter systematiske oversikter. Jeg tok deretter i bruk ekspertlitteraturen (Clinical Evidence, UptoDate) for å sortere ut de mest relevante studiene. Videre kontaktet jeg legemiddelverket per telefon for å få vite hvilke studier som ligger til grunn for godkjenningen av memantin i Norge. Etter denne prosessen satt jeg igjen med to studier av spesiell interesse: Cochrane Libraries "Memantine for dementia" fra 2006 og Lundbecks "Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials" fra 2007. Cochrane-studien er velkjent og inneholder den til nå kanskje mest anerkjente vitenskapelige litteraturen om memantins effekt på demens. Den nyere Lundbeck-studien er produsentens egen meta-analyse av stoffet.

Vurdering av studier

Vurderingen av studiene er gjort etter Nasjonalt Kunnskapssenter for Helsetjenestens retningslinjer (kunnskapssenteret.no). Kunnskapssenteret har eksistert siden 2004 som en sammenslåing av relaterte sentra og har som mål å styrke grunnlaget for faglige beslutninger i helsetjenesten, blant annet ved å undervise legestudenter i evidensbasert metode. Sentralt i dette er å sette oss i stand til å bedømme og skrive vitenskapelige artikler.

Vurdering av Cochrane-studien (McShane et al, 2006)

Studien er en meta-analyse av randomiserte, kontrollerte forsøk (RCTer) fra februar 2006. Den tar for seg alle grader av Alzheimer- og vaskulær demens. Tre av grunnstudiene belyser bruken av memantin mot Alzheimers demens av alvorlig-til-moderat grad, og er analysert for seg. De tre er: Reisberg 2003, van Dyck 2007 (først publisert etter utgivelsen av Cochrane-studien) og Tariot 2004 (se litteraturhenvisning).

Formålsdefinisjon:

"The primary aim of the review was to assess the efficacy and safety of memantine for the

treatment of dementia, as revealed in clinical trials involving people with Alzheimer's, vascular, or mixed dementia." Dette er en for så vidt grei definisjon, men kunne vært mer spesifikk ved å definere hva man ønsker å måle effekten og sikkerheten i forhold til; eksempelvis mot placebo eller andre demensmedikamenter. Dette spesifiseres etter hvert under inklusjonskriteriene for studier.

Inklusjonskriterier:

P: Alzheimer-pasienter, vaskulær, blandet eller uspesifisert demens av alle alvorlighetsgrader, behandlet i eller utenfor sykehus. Ingen pasientvariabler utover diagnose oppgitt.

I: Behandling med memantin i alle doser, alle tilførselsformer og innenfor en akseptabel klinisk studie.

C: Placebo

O: Globalklinisk inntrykk, kognitiv funksjon, evne til å fungere, adferdsforstyrrelse, effekt på pasientens evne til å ta vare på seg selv, livskvalitet, insidens og alvorlighetsgrad av bivirkninger, institusjonalisering av pasient og økonomi. Det er altså flere, til dels overlappende utfallsmål.

PICO: Patient, Intervention, Comparison, Objective. PICO er en standardisering av formulering for søk i evidensbasert litteratur. Evidensbasert litteratur har i de fleste tilfeller disse fire variablene i en eller annen form. Gjennom PICO systematiserer man studiens formål.

Studier som etter initialsøket oppfylte følgende kriterier oppgis å være grunnlaget for studien:

1. Kliniske studier på Alzheimers sykdom, vaskulær demens, blandet demens eller uspesifisert demens. (Merk: Kun studiene på Alzheimer-demens av moderat-til-alvorlig grad er relevante for denne oppgaven.)
2. Dobbelblindet, parallellgruppe, placebokontrollert med ukonfundert randomisering til memantin eller placebo. "Ukonfundert" spesifiseres godt under "Data collection and analysis," se bias-risikovurdering i avsnittet under.
3. Spesifiserte utvalgsriterier skal være oppgitt.

4. Instrumenter for utfallsmåling skal være spesifisert.

5. Varighet skal være spesifisert.

Populasjon, tiltak, kontroll og utfallsmål er oppgitt. Formålet med studien fremstår tydelig. Det legges vekt på metodologisk kvalitet. Valget av tillatte utfallsmål synes relevant og bredt, men favner ikke effekten på de pårørende. Denne står for en viktig del av ”komorbiditeten” ved Alzheimers sykdom. De dertil nærmest spesifiserte utfallsmål er effekten på pleiebehov og institusjonalisering. Videre kunne de også beskrevet flere trekk ved pasientene de ønsket å inkludere, som aldersgruppe, komorbiditet, kjønn, alder og rase. Slik informasjon er relevant for å gi studien tyngde i klinikken. Forfatterne kommenterer senere at mangel på denne informasjonen er en mulig svakhet ved studien.

Bias-risikovurdering:

Cochrane Collaboration Guidelines og dens spesifikasjoner er oppgitt. Denne deler kvaliteten av studier i tre ut fra grad av blinding og randomisering. Gradene er A, B, og C, hvor C beskriver dårligst kvalitet. Det ble også tatt notis av om metodene for blinding og randomisering var beskrevet, samt vurdert om studiene var underlagt GCP-standarden (Good Clinical Practice); det britiske legemiddelverkets (MHRA) retningslinjer for standardisering av vitenskapelig metode og pasienters rettigheter, sikkerhet og velvære (mhra.gov.uk). Hver enkelt inkludert studie står tabellført med sine metodologiske kvaliteter. Jadad-gradering er ikke benyttet. Jadad-gradering er en utbredt metode for vurdering av metodologisk kvalitet i en studie. Graderingen går fra 0 til 5, hvor 5 er best. Det gis opptil tre poeng for blinding, randomisering og kontroll av pasienter som forlater studien. Opptil to ekstrapoeng ved en detaljert beskrivelse av blinding og randomisering. Opptil to minuspoeng ved mangler i disse beskrivelsene (Jadad et al, 1996).

Det er tatt hensyn til drop-out-bias ved å føre siste observasjon fremover (LOCF), og det advares om at dette kan føre til en falskt for lav effekt. LOCF: At pasienter forlater en studie før den er ferdig, er en trussel mot randomiseringen av studien. Ved å bruke pasientenes siste verdier før de forlater studien til å fylle i de manglende datakontrollpunktene fremover i studien, motvirker man dette. LOCF blir sett på som en konservativ tilpasning til drop-out-problemet, siden metoden

fører de siste resultatene fremover uten å ta hensyn til endringer i resten av gruppen, og slik kanskje bidrar til en type-II-feil, hvilket er grunnlaget for advarselen fra forfatterne av denne studien.

LOCF er en følge av ITT. ITT står for Intention To Treat. ITT er en grunnleggende føring for hvordan kliniske studier utføres i dag. ITT kom til på sekstitallet, etter hvert som man ble klar over at pasientpopulasjonene ved slutten av forsøk ikke lignet de man startet forsøket med, og således var lite overførbare til klinikk. Eksempelvis kunne man gjøre en studie på penicillin vs. placebo. I placebogruppen ville flere falle ut på grunn av forskjellen i medikamentets effekt, og dette var som regel de sykeste pasientene. De gjenværende pasientene ville i snitt være friskere enn de man startet med og, og analysen ville gi inntrykk av en falskt for lav effekt.

Utvelgelsen av studier ble gjort av to forskjellige personer; abstraktene ble lest av en, forkastet eller godkjent og sendt videre til en annen for full gjennomlesning. Personene som foretok full gjennomlesning er navngitt. Det ble gjort søk etter manglende informasjon i ufullstendige studier. Forfatterne mistenker bias fra Lundbecks side ved at de kanskje er systematisk sene med å utgi ferdige studier. Dette dreier seg om Lundbecks studie 10116 (www.lundbecktrials.com), som i skrivende stund ikke er publisert, men som uansett ikke har lengre varighet enn 16 uker. Alt i alt god bias-risikovurdering.

Sannsynlighet for å ha funnet relevante studier:

Det er gjort et søk i relevante databaser, og søkeord og dato for søketidspunkt er oppgitt. "Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group" ble gjennomført den åttende februar 2006. Denne databasen trekker på mange underbaser, og det er verdt å merke seg at den ikke har oppdatert seg på de største av disse i løpet av omtrent et halvår før søketidspunktet. Disse er MEDLINE, EMBASE og PsycINFO. Søkeordene oppgis å være "memantin, D-145, DMAA, DRG-0267, ebixa, axura and namenda." Ingen informasjon om syntaks, operatorer eller begrensninger foreligger. Det er ikke oppgitt søk i funnede studiers referanselister. Det henvises til "the Group's module" for videre innblikk i søkestrategien. I 2004

sendte forfatterne ut spørsmål om upubliserte studier til Merz, Lundbeck og Forest Laboratories, og til Merz og Lundbeck igjen i 2006. I februar 2006 gikk de gjennom pressemeldinger fra de tre nevnte firmaer. Videre ble også søkemotoren Copernic benyttet. Det er ikke spesifisert språkbegrensninger i studieutvelgelsen. Det er rimelig å anta at de har funnet relevante studier, forutsatt at "the Group's module" inneholder en god søkestrategi.

Gjennomføring av analyse:

Innenfor undergruppen moderat-til-alvorlig Alzheimerdemens ble resultatene vurdert å være like nok til å la seg slå sammen. I de tre studiene i undergruppen ble diagnosen satt med National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Associations (NINCDS-ADRDA) kriterier. Graderingen av demensen ble foretatt med Mini-Mental-Status (MMSE) (Folstein et al, 1975). MMSE er et utbredt klinisk verktøy for vurdering av mental funksjon på områdene orientering, registrering, oppmerksomhet, enkel tallbehandling, minne, språk og kopiering av enkle figurer. Underskårene fra hvert enkelt område legges sammen og gir en sum fra 0-30, hvor 30 svarer til best kognitiv funksjon. Testen kan gjøres på ti minutter. Forfatterne har valgt å definere moderat-til-alvorlig som MMSE-skår <15. Populasjonene i studiene er rimelig like, ut fra den begrensede pasientbeskrivelsen som finnes. Komorbiditet er ikke rapportert i de fleste av studiene. Det ble brukt chi-kvadrattest for å vurdere heterogenitet. Chi-kvadrattesten er et statistisk-analytisk verktøy brukt i meta-analyser for å avsløre heterogenitet. Hvis en meta-analyse skal være valid, er den avhengig av å bestå av relativt like grunnstudier. Studier som avviker markant fra resten av studiene fører til høyere heterogenitet. Resultatet uttrykkes gjerne ved I eller X.

Forest-plott eller funnel-plott er ikke benyttet. Forest-plott er en visuell framstilling av studieresultater, med deres gjennomsnitt og korresponderende konfidensintervall arrangert i forhold til placebo. De gir et visuelt inntrykk av heterogenitet. Funnel-plottet er et mer spesifikt visuelt verktøy som ble laget av Light og Pillemer i 1984. Grunnstudiene i meta-analysen plottes i et diagram etter deres varians på y-aksen og deres effektstørrelser på x-aksen. I tråd med prinsippet om normalfordeling vil de fleste studiene gruppere seg om et felles effekttestimat på x-aksen. Mesteparten av studiene vil være små og befinne seg langt nede på y-aksen, siden

variansen i disse studiene er stor. Hvis eksempelvis uforholdsvis mange små studier viser høy effekt, vil trekanten forskyves oppad mot høyre og slik avsløre heterogenitet i en meta-analyse (cochrane-net.org).

Videre brukte analysen null-korrelasjon mellom baseline og prøvetakingstidspunkt. Null-korrelasjon brukes gjerne i analyser av parallell-studier (placebo vs. x), hvor man antar at de to populasjonene som skal sammenlignes er uavhengige av hverandre. Ellers er hvert utfallsmål oppgitt i fixed effects og testet i en chi-kvadrattest. Fixed og random effects er statistiske metoder for å tilpasse meta-analysen til respektivt lav og høy heterogenitet. Random effects-metodene regnes som matematisk svake, og fixed effects brukes derfor også ved høy heterogenitet. Det er vesentlig heterogenitet mellom disse studiene i forhold til utfallsmålet kognisjon; $I^2=74\%$. Heterogenitet er kun oppgitt for dette, ene utfallsmålet. Van dyck 2007 viste ingen effekt, og Reisberg-studien, som også er den minste studien av de tre, viste størst effekt. Videre skiller Tariot 2004 seg fra de andre to studiene ved at disse pasientene samtidig stod på donepezil, men det later, i følge forfatterne, ikke til å ha forårsaket heterogenitet. Siden van dyck 2007 og Tariot 2004 på studietidspunktet var sendt til lisensiering, anser forfatterne at de sannsynligvis er underkastet GCP-standard. Drop-out-raten oppgis å være signifikant høyere i placebo enn i memantin-gruppen.

Resultatene:

Globalt: Clinician's Interview-Based Impression of Change scale ga et signifikant resultat for effekt av memantin med et gjennomsnitt på:

0.28 CIBIC+poeng, 95% konfidensintervall (KI) fra 0.15 til 0.41 og $p<0.0001$.

CIBIC+ er klinikerens bedømmelse av generell, kognitiv, adferdsmessig og ADL-funksjon på en skala fra 1-7, hvor 1 er best og baseline er 4. Ett poeng opp betyr minimal bedring, to markant og tre meget stor bedring (Reisberg et al, 1997). Et knapt tredjedels poeng vil være lite merkbart for kliniker.

Kognitivt: Severe Impairment Battery (ITT-LOCF) ga også et signifikant resultat med effekt av memantin med gjennomsnitt på:

2.97 SIB-poeng, 95% KI fra 1.68 til 4.26 og $p < 0.00001$. $I^2 = 74\%$.

SIB er en kognitiv graderingstest for alvorlig rammede Alzheimer-pasienter, bestående av 51 oppgaver, gradert fra 0-100, hvor 0 viser til dårligst funksjon (Schmitt et al, 1997). Med knappe tre prosents endring er det sannsynligvis snakk om enda svakere klinisk effekt enn i det globale domenet, om den i det hele tatt er merkbar.

Funksjonelt:

ADCS-ADLsev19 (ITT-LOCF) var også signifikant med gjennomsnitt:

1.27 ADCS-ADLsev-poeng, 95% KI går fra 0.44 til 2.09 og $p = 0.003$.

ADCS-ADLsev19 er en 0-54-poengstest for vurdering av ADL utført ved et 19-spørsmåls muntlig intervju med pasient, hvor 0 indikerer dårligst funksjon (Galasko et al, 1997). For klinikerens del ser det her ikke ut til å være merkbar effekt.

Humør og oppførsel:

På det nevropsykiatriske inventarium ga memantin signifikant resultat med:

2.76 NPI-poeng, 95%KI fra 0.88 til 4.63 og $p = 0.004$

NPI går fra 0-144, hvor høyere er bedre. NPI foregår ved intervju av dement pasients proxy, med 12 spørsmål (Cummings et al 1994). Det er igjen tale om en ubetydelig klinisk effekt.

Felles for alle effektmålene er at de består av en rekke underskårer som ikke refereres i denne meta-analysen. I de summerte underskårene kan flere viktige symptomer ha forsvunnet i den store helheten. Dette betyr at effekten av memantin kan være underdrevet i studien med tanke på spesifikke symptomer. Dette nevnes av forfatterne av Lundbeck-studien.

Ressursbruk og kostnadseffektivitet:

Kun én av de tre studiene, Reisberg 2003, registrerte tall for ressursbruk og kostnadseffektivitetsberegning. Således er den ikke bekreftet av andre studier, et viktig og generelt prinsipp i vitenskapelig metode. Reduksjonen i tidsbruk for memantin-gruppen var ikke signifikant, $p=0.2$, før man justerte for baseline pleiebehov, bosted, ivaretakers kjønn, pasientens kjønn og forholdet mellom pleier og pasient. Dette ga 46 timers gjennomsnittlig reduksjon av behov for pleiepersonell, 95% KI fra 10 til 81, og $p=0.01$. 5/66 pasienter som tok placebo og 1/84 som fikk memantin ble i løpet av studien innskrevet på institusjon. Den statistiske signifikansen av dette berodde på hvilken test man benyttet. Hva som her menes med institusjon synes uklart. Pasientene i memantingruppen fikk signifikant økte utgifter, 164 USD, 95% KI 161 til 169, $p<0.00001$. Pleiekostnadene ble signifikant lavere, 824 USD, 95% KI fra 906 til 742, $p<0.00001$. Total samfunnskostnad ble signifikant redusert: 1090 USD 95% KI fra 1955 til 225, $p=0.01$.

Resultatene viser størst effekt på det globale utfallsmålet. Den kan være en svak, men klinisk merkbar effekt, siden CIBIC-plus er en klinisk score. De spesifikt kognitive, funksjonelle og adferdsmessige utfallsmålene viser hver for seg en noe mindre effekt i synkende respektiv følge. Den alt i alt relativt beskjedne effekten og de tilsvarende relativt vide konfidensintervallene og den påtakelige heterogeniteten for kognisjon truer med å undergrave rasjonalet for bruk av memantin. Det finnes ikke evidens i studien for effekt ut over 28 ukers bruk, og som forfatterne selv skriver, er trenden at lengrevarige studier gjerne viser mindre effekt enn kortvarige. På den andre siden argumenterer de også for at praksisen med å videreføre siste observasjon for de relativt flere avhopperne i placebogruppen svekker effektestimaterne. Det er ikke oppgitt effektstørrelser utover differansen i effektresultatene.

Dropouts:

Placebogruppe: 27,9%, memantingruppe 20,3%. OR 0.66, 95% KI fra 0.49 til 0.88, $p = 0.005$. Dette er en forholdsvis stor drop-out-rate. Vanligvis ønskes $<20\%$. Dette vil kunne bidra til å underestimere effekten av medikamentet, slik forfatterne foreslår.

Bivirkninger:

Studien oppgir at det ikke var signifikant forskjell på memantin- og placebogrupper hos pasienter med minst én bivirkning. Agitasjon var redusert fra 88/499 (18%) til 58/506 (12%), som gir OR=0.6, 95% KI 0.42 til 0.86, p=0.005. Forfatterne ser reduksjon av agitasjon som en mulig tilleggseffekt av memantin, og anbefaler at dette studeres nærmere.

Vurdering av Lundbeck-studien (Winblad et al 2007)

Studien er en meta-analyse av seks RCTer på memantins effekt på moderat-til-alvorlig Alzheimerdemens. Den er med på å danne grunnlaget for evidensen som Lundbeck per i dag legger til grunn for Ebixa, som er salgsnavnet på preparatet godkjent av EMEA og Statens Legemiddelverk for salg i Norge i skrivende stund. Studien inkluderer de tre studiene på moderat-til-alvorlig Alzheimer-demens, som også ble brukt i Cochrane-studien.

Studiens formål:

Studieformålet er ikke viet en egen overskrift, men fremgår relativt tydelig av abstraktet: Å sammenligne memantin med placebo på fire utfallsmål: Globalt, kognitivt, funksjonelt og adferdsmessig.

Inklusjonskriterier:

Dobbelblindete fase-III-studier av AD-pasienter av minst 24 ukers varighet.

P Pasienter med Alzheimerdemens-diagnose.

I Memantin

C Placebo

O Effekt på global, kognitiv, adferdsmessig og funksjonell funksjon.

Dette synes å være relevante inklusjonskriterier.

Sannsynlighet for å ha funnet relevante studier:

Søkestrategien er ikke oppgitt. Det er ukjent hvilke databaser som er benyttet, innenfor hvilket tidsrom det er søkt og hvilke søkeord som er brukt. Videre er det ukjent om referanselistene i inkluderte studier er gjennomført, om ressurspersoner i fagfeltet er kontaktet, hvilke språk det er søkt på, og om det er søkt etter manglende informasjon i inkomplette artikler.

Beskrivelsen av funnede studier er som følger:

Studiene hadde like utfallsmål, men resultatene forelå i ulike enheter. Alle seks var placebo-kontrollerte, randomiserte, dobbeltblindete, multisenter, parallellgruppestudier av seks måneders varighet, inkludert en fireukers titreringsfase. Studiene innbefattet pasienter med moderat-til-alvorlig Alzheimer-demens, men tre av dem inkluderer et mindretall pasienter med forholdsvis høy MMS-skår, forenlig med lett-til-moderat Alzheimerdemens. I snitt var hver enkelt av studiene under MMSE-skår 20. Pasienter randomisert til memantin fikk alle 20mg/dag i vedlikeholdsfase. Fire studier testet memantin mot placebo, men to hadde alle pasientene på acetylcholinesterasehemmer i tillegg. I så måte kan sies at relevante studier ble funnet, men det er altså ikke oppgitt noen søkestrategi eller liste over ekskluderte studier. Det er heller ikke definert hvilke diagnosekriterier som ble brukt, annet enn at "Patients entering the studies were outpatients with a diagnosis of probable AD (...)" Videre er det ikke satt opp fullstendige referanser til grunnstudiene som inngår i meta-analysen, og å finne dem krever en del unødig arbeid.

Bias-risiko:

Det er relativt stor bias-risiko. Søkestrategien er ukjent. Det er ikke oppgitt noen biasrisikoanalyse av søkestrategi, databehandling eller publikasjon. Diagnosekriteriene er uklare. Således vites ikke hvilke kriterier en eventuelt utført analyse har benyttet, og hvilke og hvor

mange personer den er foretatt av. Beskrivelsen av de funnede studier gir et begrenset inntrykk av deres metodologiske kvalitet.

Under diskusjonen står følgende: "Patients in the studies were randomly assigned to either placebo or active treatment and in the selected subgroup of patients with MMSE total scores below 20, treatment arms were equally balanced with regard to age, gender, etc., although the randomisation did not extend to this post-hoc selected subgroup."

Skal man ta dette slik det står, betyr det at pasientene med MMSE-skår under 20 ikke ble randomisert. Det ville slik være en absolutt fare for bias, men da det ville være svært uprofesjonelt å la være å randomisere i en slik setting, heller det i retning av en skrivefeil. I tillegg tilkommer opplysningen om at flere av de samme studiene er listet som randomisert i Cochrane-studien.

Gjennomføringen av analysen:

Pasientkarakteristika er godt beskrevet ut fra alder, kjønn, rase, høyde, vekt, MMSE-skår, og oppsummert med standardavvik i egen tabell med medikament- og placebogruppe i hver sin kolonne. Mangel på pasientkarakteristika oppgis ikke som noen begrensning, på tross av at tre av grunnstudiene er delt med Cochrane-studien. Det synes ikke å være vesentlige forskjeller i de to gruppene, og variasjonen på individnivå fremstår som normalfordelt.

Globalt domene: $X^2 = 3.37$; d.f. = 5 ($p = 0.64$); $I^2 = 0\%$

Kognitivt domene: $X^2 = 5.52$; d.f. = 5 ($p = 0.36$); $I^2 = 9.4\%$

Funksjonelt domene: $X^2 = 8.05$; d.f. = 5 ($p = 0.15$); $I^2 = 37.9\%$

Adferdsdomene: $X^2 = 7.83$; d.f. = 5 ($p = 0.17$); $I^2 = 36.1\%$

Det er ingen eller neglisjerbar heterogenitet i det globale og kognitive domenet; lavgradig heterogenitet i funksjons- og adferdsdomenene. Heterogeniteten i adferdsdomenet søkes ikke forklart, og det vises i stedet til andre studier der det fokuseres mindre på NPI og mer på enkelte av de tolv symptomene NPI registrerer. Dette et poeng, siden NPI er en sumskår av vidartede

symptomer, som hallusinasjoner, agitasjon, apati og eufori, av stor betydning for både pasient og pårørende. Videre har denne systematiske oversikten større pasienttall enn Cochrane-oversikten, og skulle således lettere kunne fange opp heterogenitet. Studien gir et ryddig visuelt inntrykk ved bruk av forest-diagrammer. Forfatterne satte <20 som definisjon for moderat-til-alvorlig demens. Man har analysert både ut fra OC og LOCF, men ikke funnet noen signifikant forskjell.

Resultatene:

Siden det kognitive utfallsmålet ble oppgjort med tall fra to ulike graderingssystemer, ADAS-Cog og SIB, har forfatterne oppgitt resultatene i standard gjennomsnittlig forskjell. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) er en graderingsskala for Alzheimerdemens basert på elleve oppgaver, gradering fra 0-70, hvor høyere tall svarer til svakere kognitiv funksjon (Rosen et al 1984). For drop-outs og drop-outs på grunn av bivirkninger er resultatene oppgitt i odds ratio. Kort oppsummert er det i følge studien signifikant, klinisk påvisbar effekt på globalt domene, kognisjon, adferd og funksjon; sterkeste for kognisjon og globalt domene, samt signifikant drop-out i placebogruppen.

Globalt domene: $Z = 4.06$ ($p < 0.0001$) -0.24 $[-0.46, -0.02]$

Kognitivt domene: $Z = 4.93$ ($p < 0.00001$) -0.26 $[-0.37, -0.16]$

Funksjonsdomene: $Z = 3.39$ ($p < 0.0007$) -0.18 $[-0.28, -0.08]$

Adferdsdomene: $Z = 2.22$ ($p < 0.03$) -0.12 $[-0.22, -0.01]$

Drop-out: $Z = 2.62$ ($p = 0.009$) 0.73 $[0.58, 0.92]$

Drop-out pga bivirkn: $Z = 1.40$ ($p = 0.16$) 0.80 $[0.59, 1.09]$

Alle tall i fixed effect. Ingen effektestimater er oppgitt utover standard-skår. Denne studien viser

samme, knappe totaleffekt av memantin, og noenlunde lik fordeling over utfallsmålene, dog størst effekt på kognisjon. Konfidensintervallene er relativt vide, og åpner for at effekten kan være ubetydelig. På grunn av måten tallene er presentert, er de ikke direkte sammenlignbare med Cochrane-studien. Den skiller seg også fra Cochrane-studien ved å bruke en annen definisjon av moderat-til-alvorlig demens.

Vurdering av forskning og derav følgende tiltak

Lundbeck-studien skiller seg fra Cochrane-studien i metodologisk kvalitet. Det er mangler i beskrivelsene av kilder til bias, men dette realiserer seg ikke som noen markant forskjell i resultater mot Cochrane-studien. Sannsynligheten for en type-2-feil med tanke på heterogenitet er redusert på grunn av større pasienttall i Lundbeck-studien. Dette kan være grunnen for den lavere heterogeniteten. Forfatterne av Cochrane-studien bemerker risiko for type-2-feil for heterogenitet, høy heterogenitet i utfallsmålet kognisjon og manglende pasientopplysninger. Siden resultatene er oppgitt i forskjellige enheter i de to studiene, er de ikke direkte sammenlignbare, men begge studier hevder en signifikant, svak, klinisk erkjennbar effekt ved bruk av memantin på moderat-til-alvorlig Alzheimers-demens over seks måneder. Definisjonen av alvorlig-til-moderat demens er forskjellig i de to studiene, MMSE<20 for Lundbeck og <15 for Cochrane. Effekten er størst i de kognitive og globale domener. En av studiene i Cochrane-studien, og to i Lundbeck-studien, undersøkte effekten av memantin på pasienter som allerede stod på donepezil. Forfatterne av Cochrane-studien bemerket at sambruk med acetylcholinesterasehemmeren ikke hemmet memantins effekt. Forfatterne av Lundbeck-studien har ikke kommentert dette. Forfatterne av begge studier kom fram til at memantin tolereres godt. Kun Cochrane-studien har tatt for seg kostnadseffektivitet. Forfatterne kom fram til en økt økonomisk gevinst alt i alt, men en ekstrakostnad for pasienten. Den økonomiske effekten må bekreftes i flere studier, og det må også Cochrane-studiens signifikante funn på reduksjon av agitasjon. Ingen av studiene tok for seg innvirkningen på de pårørende. Viktige enkeltsymptomer kan ha blitt oversett i den større sammenhengen.

Oppsummering og konklusjon

Lundbeck-studien fremstår som metodologisk svakere enn Cochrane-studien, men resultatene støttes likevel opp av denne. Cochrane-studien fremtrer som solid, med kun mindre mangler, og synes sterk nok til å kunne berettige den fortsatte bruken av Ebixa på dets indikasjon i Norge. For Alzheimerdemens av moderat-til-alvorlig grad oppnås best effekt på utfallsmålene kognisjon og globalt inntrykk. Cochrane-studien viser videre en mulig tilleggseffekt av donepezil. Hvis dette kan bekreftes i andre studier, vil det være et viktig addendum til den svake kliniske effekten av memantin, som er så liten at den kan være umerkelig for den enkelte kliniker. Ytterligere studier trengs for å vurdere effekt på agitasjon, andre enkeltsymptomer, økonomi og belastningen på de pårørende.

Litteraturhenvisning

Engedal K. Diagnostikk og behandling av demens. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 520-4.

Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK, august 1986, Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Acta Neurol. Scand. 74 (2): 103–7. PMID 3776457

Manev H, Favaron M, Guidotti A, and Costa E. Delayed increase of Ca²⁺ influx elicited by glutamate: role in neuronal death. Molecular Pharmacology. 1989 Jul;36(1):106-112. PMID 2568579

Kim AH, Kerchner GA, and Choi DW. Blocking Excitotoxicity. Kapittel 1 i CNS Neuroprotection. Marcoux FW and Choi DW, editors. Springer, New York. 2002. Side 3-36.

Gaiarsa, J.L.; Caillard O., and Ben-Ari Y. Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. Trends in Neurosciences 2002;25(11): 564–570.

legemiddelverket.no

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch___80333.aspx?SearchID=b99a0fde-33b7-4a35-9621-3269da6ed285, sist aksessert 3. mars 2009.

Kunnskapssenteret.no

<http://kunnskapsbasertpraksis.no/index.php?action=static&id=79>, sist aksessert 23. februar 2009

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, for the Memantine Study Group: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333–1341.

van Dyck, Christopher H. MD; Tariot, Pierre N. MD; Meyers, Barnett MD; Malca Resnick, E. PhD. A 24-week Randomized, Controlled Trial of Memantine in Patients With Moderate-to-severe Alzheimer Disease. *Alzheimer disease and associated disorders* 2007; 21(2):136-143.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Gra-ham SM, McDonald S, Gergel I, for the Memantine Study Group: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving done-pezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317–324.

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPractice/index.htm>, sist aksessert 27. februar.

http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf, sist aksessert 25. Februar

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research* 1975;12:189-198.

http://www.cochrane-net.org/openlearning/Other/Funnel_plot.pdf, sist aksessert 15. mars.

Reisberg B, Schneider L, Doody R, Anand R, Feldman H, Haraguch H, Kumar R, Lucca U, Mangone CA, Mohr E, Morris JC, Rogers S, Sawada T. Clinical global measures of dementia: position paper from the International Working group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11 (suppl 3):8–18

Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM, Ferris SH, Mackell JA, Schafer, K, Thal LJ & The Alzheimer's Disease Cooperative Study. The Severe Impairment Battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1997;11(2):51–56.

Galasko D, Benett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1997;11:33–39.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–2314.

Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1):20-27.

Rosen wg, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 1984;11:1356-1364.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Journal of Controlled Clinical Trials* 1996; 17(1):1-12.