

God evidens saknas ännu för nyttan med kolinesterashämmare vid parkinsondemens

Lökks och Winblads argumentation för kolinesterashämmare vid parkinsondemens bygger på ett alltför begränsat underlag, anser Anders Larsson.

Johan Lökk och Bengt Winblad skriver i Läkartidningen 7/2006 [1] rörande parkinsondemens att kolinesterashämmare »bör nu komma till klinisk tillämpning«. De bygger sin argumentation på tolv studier och har redovisat dessa i sin Tabell I. Där kan läsaren, såsom författarna också påpekar, se att alla studier utom en [2] omfattar ytterligt små patientmaterial och där de flesta dessutom är öppna och sålunda faller för ett av de basala validitetskraven i en interventionsstudie – blindning. Tre mycket små, blindade studier visar därutöver motsägelsefulla fynd. Resultaten av dessa studier är inte evidens av hög grad.

En större randomiserad, kontrollerad studie av Emre och medarbetare [2] utgör Lökks och Winblads huvudargument. Även denna har brister i intern validitet, framför allt det stora bortfallet (27,3 procent i interventionsgruppen, 17,9 procent i kontrollgruppen), men även i fråga om olikhet i behandling förutom det studerade läkemedlet och oklarhet om huruvida intention to treat-analys tillämpats.

I litteraturen om evidensbaserad medicin framhålls att ett bortfall överstigande 20 procent av studiedeltagarna bör diskvalificera studien som beslutsunderlag på klinisk nivå [3]. Om man trots detta kompletterar studiens [2] resultatredovisning av den primära effektvariabeln (Alzheimer's Disease Cooperative Study–Clinician's Global Impression of Change) med en beräkning av number needed to treat (NNT), absolut riskreduktion (ARR) respektive riskök-



ANDERS LARSSON
överläkare, neurologsektionen, medicinkliniken, Södra Älvsborgs sjukhus
anders.i.larsson@vgregion.se

TABELL I. Absolut riskreduktion respektive ökning, number needed to treat respektive to harm på viktiga utfallsmått i studien av Emre och medarbetare.

	ARR/ARI, procent	95 percents CI	NNT/NNH	95 percents CI
Påtaglig till måttlig förbättring	5	2–12	19	8–59
Påtaglig till måttlig försämring	10	3–17	10	6–38
Illamående och kräkning	33	26–40	3	3–4

ning (ARI) och deras 95 percents konfidensintervall (CI) på de kliniskt rimliga förbättringsnivåerna »påtaglig« (markerad) och »måttlig förbättring eller försämring« (moderate improvement/worsening) – det vill säga avsaknad av försämring likställs med behandlingseffekt – (Figur 2 [2]), samt adderar number needed to harm (NNH) för de helt sannolika kolinerga biverkningarna illamående och kräkning (Tabell 3 [2]) fås de data som visas i Tabell I ovan.

Dessa resultat indikerar att kolinesterashämmare kan ha allt från en kliniskt betydelslös (2 percents förbättring) till måttlig (17 percents minskning av risk för försämring) effekt, men har en högst såväl påtaglig som säker kolinerg biverkningsbelastning. Taget tillsammans med validitetsbristen utgör studiens resultat, enligt mitt förmenande, inte god evidens för en bred behandlingstillämpning av kolinesterashämmare vid parkinsondemens ännu, såsom Lökk och Winblad föreslår.

Artikeln och denna kommentar belyser en viktig fråga: Ska vi inte arbeta för

att nå konsensus om på vilken evidensnivå studieresultat ska ligga om de ska utgöra grund för allmänna behandlingsrekommendationer, i till exempel Läkartidningen och i läkemedelskommittéerna?

Evidensnivån kan säkert behöva variera något beroende på exempelvis prevalensen, men måste alltid redovisas, och för behandlingar omfattande stora patientgrupper borde kraven vara höga (t ex Oxford grad 1a–c).

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Lökk J, Winblad B. Demens – vanlig, svårbehandlad komplikation vid parkinson. Läkartidningen 2006;103:451-5.
2. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmin for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004;351:2509-18.
3. Straus SE, Richardson WS, Paul Glasziou, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach Evidence-based medicine. 3d ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005.

Replik:

Behandling bör övervägas hos individuella patienter



JOHAN LÖKK
docent, överläkare
johan.lokk@karolinska.se



BENGT WINBLAD
professor, överläkare; båda vid NEUROTEC-institutionen, Karolinska Institutet, och geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Anders Larsson gör i sin välformulerade kommentar en huvudsak av en statistisk bearbetning av en av oss refererad studie med kolinesterashämmaren rivastigmin (Exelon) vid parkinsondemens. Han ifrågasätter därvid nyttan med behandling med rivastigmin vid parkinsondemens. Vi delar naturligtvis författarens avslutande åsikt om att »arbeta för att nå konsensus om på vilken evidensnivå studieresultat ska ligga om de

ska utgöra grund för allmänna behandlingsrekommendationer».

Vår avsikt var dock i första hand att uppmärksamma behandlande läkare på att inte enbart fokusera på motorikstörning hos parkinsonpatienter utan även på den kognitiva störningen, som är mycket vanligt förekommande [1]. Vi tycker dock att Anders Larsson i sin kritik skjuter något över målet och även felciterar oss då han tillskriver oss uppfattningen att det finns »god evidens för en bred behandlingstillämpning av kolinesterashämmare vid parkinsondemens«.

Vi menar att man vid konstaterad kognitiv svikt hos parkinsonpatienter bör ta ställning till om patienten kan ha nytta av behandling med kolinesterashämmare. Denna vår bedömning är helt i linje med den ledare [2], som åtföljde Emres originalartikel om rivastigmin vid parkinsondemens [3]: »Although cholinesterase inhibitors such as rivastigmine offer a moderate improvement in only a portion of patients with Parkinson's disease dementia, such agents offer the potential for clinical significance benefits in cognition. Such agents can now be added to the list of medications that may benefit these patients«.

Anders Larssons bearbetning och publicerade tabell av Emres studie är nog statistiskt och siffermässigt helt korrekt, men vi menar att den inte är riktigt implicerbar i klinisk praxis. Effekten kan vid första påseendet synas låg när det handlar om »Marked and moderate improvement«, men enligt Läkemedelsverket bör »begreppet effekt särskilt beaktas i fall med en progressiv degenere- rande sjukdom. Man kan förvänta sig en viss förbättring av tillståndet, men även en oförändrad/stabiliserad funktionsnivå efter en periods behandling kan vara en positiv och eftersträvansvärd effekt« [4, 5]. Förbättringen i kognition mätt med ADAS-cog i Emres studie på 2,8 poäng är jämförbar med den som ses vid kolinesterashämmare vid Alzheimers sjukdom, och bedöms motsvara 6 månaders senareläggning i sjukdomspatologi [6].

Vi menar också att man i begreppet »number needed to harm (NNH)« måste beakta att häri ligger frekvensen av biverkningar utan hänsyn till deras konsekvenser. Rimligare vore att i stället – eller också – ta hänsyn till biverkningarnas svårighetsgrad, i synnerhet i de fall de leder till att man avslutar behandlingen. I den citerade studien var skillnaden i proportionen av patienter som

avslutade behandlingen på grund av biverkningar 1,7 procent för tremor, 1,3 procent för kräkningar och 3 procent för illamående – således låga siffror, som dessutom inte var signifikanta [3]. I en nyligen publicerad öppen fortsättningsstudie över 48 veckor med rivastigmin på parkinsonpatienter med demens har man funnit en god tolerabilitet [7].

Emre menar dessutom i en senare kommentar att för att minimera bias i studiedesignen med analys av »last-observation-carried-forward« (LOCF) har man istället använt »intention-to-treat-retrieved-dropout« (ITT-RDO) populationen för den primära effektanalysen, dvs istället för att tillskriva patienter som avbrutit studien data, har man fångat upp dessa patienter och analyserat deras data [8].

Vi håller givetvis med Anders Larsson om att ett stort bortfall minskar en studies validitet. Men »att ett bortfall överstigande 20 procent av studiedeltagarna bör diskvalificera studien som beslutsunderlag på klinisk nivå« synes oss en väl stark formulering. I studien av Emre [3] är bortfallet inte större än vad som vanligen ses i studier inom demensområdet. Ibland kan det närmast betraktas som tecken på ekologisk validitet – så här ser det ut i praktiken vid behandling av patienter med demens.

I den nyligen på nätet publicerade SBU-rapporten om demenssjukdomar [9] konstaterar man där vid bedömning av läkemedelsstudier vid demens att »En majoritet av dessa studier hade emellertid ett bortfall i behandlingsgruppen på 20–35 %.« »Vid gradering av studiernas bevisvärde har detta beaktats, så att bevisvärdet reducerades ... med en lägre evidensgradering som konsekvens.«

Avslutningsvis hoppas vi att vår artikel bidragit till att kunna ge en översikt av denna svårartade komplikation till en annan svårartad neurodegenerativ sjukdom där vi tidigare inte haft någon farmakologisk behandlingsmöjlighet. I och med EMEAs godkännande av rivastigmin på indikationen parkinsondemens har man nu i detta avseende harmoniserat behandlingen med den vid alzheimerdemens. Det är dock viktigt att påpeka att dessa läkemedel inte bromsar sjukdomen utan enbart ger en måttlig förbättring av allmän funktionsförmåga och kognition. Det är också viktigt att söka efter möjliga förklaringar till de kognitiva aspekterna av PS då interkur- renta sjukdomstillstånd och andra farmakologiska behandlingar kan försämra

de kognitiva funktionerna. Vi delar här uppfattningen med många kliniker och forskare att parkinsondemens sannolikt utgör en klinisk variant av ett patoanatomiskt kontinuum av synucleinopatier med Lewy bodies (LB) som känneteck- en.

Naturligtvis torde det vara av största värde att kunna finna prediktiva faktorer för vilka patienter som svarar bäst på behandling för att optimalt använda våra gemensamma resurser – vissa patienter svarar bra, vissa erfar ingen effekt. Detta är ju en generell problematik vid mången läkemedelsbehandling. Det tycks som att en ökad kolinerg funktion kan vara av värde för kognitiv och allmän funktionsförmåga vid demens vid Parkinsons sjukdom. Vissa data tyder också på att kognitivt sviktande parkinsonpatienter med hallucinationer svarar bättre på behandling med kolinesterashämmare men fler och fortsatta studier får undersöka och bekräfta detta mer.

Ett av våra budskap är att man alltid bör överväga kognitiv svikt hos parkinsonpatienter och – om sådan föreligger – ta ställning till om patienten kan ha nytta av behandling med kolinesterashämmare. Att kritiskt utvärdera risk–nyttabalan- sansen hos den individuella patienten ser vi som en klinisk självklarhet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Green J, McDonald WM, Vitek JL, Evatt M, Freeman A, Haber M et al. Cognitive impairments in advanced Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 2002;59:1320-4.
- Press DZ. Parkinson's disease dementia – a first step? *N Engl J Med* 2004;351:2547-9.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn P et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
- Läkemedelsverket informerar 2002;13:7-8.
- URL: www.lakemedelsverket.se/behandlingsrekommendationer/Alzheimer
- Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia (Review). *The Cochrane Collaboration: Cochrane Library* 2006, Issue 1.
- Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofri M, Hsu C, Tekin S et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment study. *Mov Dis* 2005. Epub ahead of print.
- Emre M, Aarsland D, Poewe W. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2005;352:1387.
- Demenssjukdomar – en systematisk litteraturöversikt. 2006. URL: www.SBU.se