

## Medicamenteuze behandeling van de ziekte van Alzheimer. De klinische praktijk in Nederland

### Klinische les

C.J.M. Schölzel-Dorenbos

**Samenvatting** Dementie treft op dit moment in Nederland 195.000 patiënten van 65 jaar en ouder. De meest frequente etiologie van dementie is de ziekte van Alzheimer (ZvA). De acetylcholinesteraseremmers rivastigmine en galantamine en de NMDA (N-methyl-D-aspartate) antagonist memantine zijn in ons land geregistreerd voor behandeling van de ZvA, respectievelijk voor de milde tot matig ernstige en matig ernstige tot ernstig vorm. Alle middelen worden op dit moment onder bepaalde voorwaarden vergoed. Rivastigmine en galantamine hebben een gering effect dat goed is onderzocht. Memantine heeft mogelijk bij een klein deel van de patiënten een zeer bescheiden effect, de respons op drie domeinen is na een behandeling van zes maanden nog onvoldoende aangetoond. Wij beschrijven een aantal patiënten die worden behandeld met deze medicijnen, om de dagelijkse praktijk toe te lichten en bespreken het voor en tegen van medicamenteuze behandeling bij de ziekte van Alzheimer. Voor optimale behandeling van patiënten en de juiste advisering en begeleiding van hun verzorgers zijn kennis van farmacotherapie en andere vormen van behandeling en begeleiding en van de diagnostiek van dementie een noodzakelijke voorwaarde.

**Summary: Pharmacological therapy in Alzheimer's disease. Current clinical practice in The Netherlands.** Dementia affects 195.000 patients of 65 years and older in The Netherlands currently. Rivastigmine and

galantamine, both cholinesterase inhibitors, and memantine, an NMDA (N-methyl-D-aspartate) antagonist, are licensed for the treatment of AD. In clinical practice, these drugs have limited effects on cognitive and other symptoms of dementia. We describe the practical care of some patients treated with these drugs and discuss the pros and cons of pharmacotherapy in AD. Extensive knowledge of the drugs, other treatment options and of dementia are necessary for good clinical practice in the treatment of these patients and the counselling of their caregivers

**Keywords** Dementie · Ziekte van Alzheimer · Farmacotherapie · Rivastigmine · Galantamine · Memantine

### Inleiding

Nederland telt volgens de Gezondheidsraad 175.000 dementiepatiënten.<sup>1</sup> Volgens de laatste gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek is dit zelfs 195.000. Dementie is daarmee een belangrijke oorzaak van morbiditeit en heeft grote invloed op kwaliteit van leven. Bovendien neemt het de tweede plaats in op de rangorde lijst totale gezondheidszorgkosten en heeft dus groot economisch effect. In 1999 kostte dementie 1761 miljoen euro: 4,9% van alle Nederlandse gezondheidszorgkosten.<sup>2</sup> De meest frequente etiologie van dementie is de ziekte van Alzheimer (ZvA). In Nederland zijn drie geneesmiddelen geregistreerd voor symptomatische behandeling van deze vorm van dementie: twee acetylcholinesteraseremmers (rivastigmine en galantamine) met als indicatie milde tot matig ernstige ZvA en de NMDA (N-methyl-D-aspartaat) receptorantagonist memantine voor matig ernstige tot

C.J.M. Schölzel-Dorenbos (✉)  
Klinisch geriater. Geheugenpolikliniek Slingeland Ziekenhuis Doetinchem. Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie namens de 'Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie', waarvan de leden achteraan dit artikel zijn vermeld.  
**Correspondentie** C.J.M.Schölzel-Dorenbos, klinisch geriater. Geheugenpolikliniek Slingeland Ziekenhuis, Kruisbergseweg 25, 7009 BL Doetinchem, Telefoon 0314-329063, E-mail [c.scholzel@slingeland.nl](mailto:c.scholzel@slingeland.nl)

ernstige ZvA. Alle middelen worden onder bepaalde voorwaarden vergoed door de ziektekostenverzekeraar, memantine vooralsnog alleen voor de indicatie ernstige ZvA. Deze middelen worden in de praktijk op uitgebreide schaal voorgeschreven, in toenemende mate, al dan niet in onderzoeksverband, ook voor andere indicaties dan de ziekte van Alzheimer. Geheugenpoliklinieken hebben een belangrijke rol bij het vaststellen van de etiologie en ernst van dementie en dus bij een juiste keus van eventuele behandeling. Behandeling heeft invloed op kwaliteit van leven en zorg en op gezondheidszorgkosten. In deze klinische les beschrijven wij een aantal patiënten uit de alledaagse praktijk die met deze geneesmiddelen behandeld worden en de zaken die daarbij verder een rol spelen.

### Enkele praktijkvoorbeelden

Een 80-jarige man werd naar de geheugenpolikliniek verwezen in verband met cognitieve stoornissen. Voor de werkwijze van de geheugenpolikliniek Slingeland Ziekenhuis wordt verwezen naar een recent gepubliceerd overzicht.<sup>3</sup> Na multidisciplinair onderzoek, inclusief neuropsychologisch onderzoek (NPO) (K.R.Jansma, GZ-psycholoog), werd de diagnose milde tot matig ernstige dementie, waarschijnlijk ziekte van Alzheimer, gesteld. De magnetic resonance imaging (MRI) scan van de hersenen liet naast periventriculaire ischemische veranderingen duidelijke atrofie van de hippocampus zien: mediale temporale atrofie (MTA)score beiderzijds 3.<sup>4</sup> Hij begon met rivastigmine, totale dagdosering 12 mg, er waren geen bijwerkingen. Bij evaluatie was er volgens de daartoe gehanteerde landelijke criteria sprake van een relatief ongunstig beloop. De progressiescore, gebaseerd op verandering in Mini-Mental State Examination (MMSE), Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia (IDDD) en Revised Memory and Behavior Problems Checklist (RMBPC), bedroeg -4.<sup>5,6</sup> Dit werd bevestigd door zijn echtgenote en een beperkte herhaling van het NPO: score op de Camcog gedaald van 65/106 naar 47/106.<sup>7</sup> In overleg werd besloten de rivastigmine te staken. Hij ging geleidelijk verder achteruit.

De tweede patiënt is een 78-jarige man met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer, MTA-score rechts 2, links 4. Hij werd behandeld met rivastigmine, dagdosering 12 mg, geen bijwerkingen. Zijn echtgenote merkte dat hij alerter en actiever werd. Bij heronderzoek was er sprake van een relatief gunstig beloop met een progressiescore van +5. Hij ging door met rivastigmine.

Een 75-jarige vitale man had een milde vorm van de ZvA. Zijn echtgenote was zwaar belast, dit bleek mede uit haar zeer lage score op de kwaliteit van levenmeting

(SEIQoL) van 36 (schaal: 0-100) en relatief hoge scores op belastingschalen voor mantelzorgers: EDIZ (Ervaren Druk door Informele Zorg) en Zarit Burden Interview.<sup>8-11</sup> Bij een dagdosering rivastigmine van 6 mg ontstonden onacceptabele gastro-intestinale bijwerkingen, gewichtsverlies en sterke algemene malaise. Galantamine in een dagdosering van 24 mg werd goed verdragen. Evaluatie moet nog plaatsvinden. Zijn echtgenote maakt een beter gestemde indruk.

De volgende patiënte is een 70-jarige vrouw, zelfstandig wonend met haar man. Er waren sinds 10 jaar bestaande geleidelijk toenemende geheugen- en andere cognitieve stoornissen, communicatie was al een jaar niet meer goed mogelijk. De diagnose werd gesteld op preseniel gedebuteerde ernstige dementie, met een beloop passend bij de ziekte van Alzheimer. Haar score op de MMSE bedroeg (mede bij fatische stoornissen) slechts 1/30. Substitutie van een vitamine B12 deficiëntie (42 pmol/l; referentiewaarde: 150-700) maakte geen enkel verschil. Zij werd in onderzoeksverband behandeld met memantine, dagdosering 20 mg. Er waren geen bijwerkingen. Bij evaluatie na enkele maanden was er sprake van progressieve dementie met toenemende zorgafhankelijkheid en gedragsstoornissen. In overleg met haar echtgenoot werd de memantine gestaakt.

Ook een 87-jarige man met matig ernstige ZvA werd in onderzoeksverband behandeld met memantine, dagdosering 20 mg. Na 3 maanden was hij alerter, actiever en beter gestemd (memantine heeft mogelijk ook een antidepressief effect).<sup>12</sup> Zijn score op de MMSE was gestegen van 18/30 naar 23/30. Zijn score op de IDDD was wat verslechterd en op de RMBPC wat verbeterd.

### Beschouwing

Evidence-based medicine is medisch handelen gebaseerd op wetenschappelijk bewezen effectiviteit. De klinische relevantie van het bewijs draagt bij aan het maken van verantwoorde keuzes, hetgeen de kwaliteit van medisch handelen ten goede komt. Uiteindelijk zal de arts zelf bij iedere individuele patiënt moeten bepalen of een bepaalde behandeling wordt toegepast. Het voorschrijven van rivastigmine, galantamine en memantine behoort inmiddels tot de standaardbehandeling in de Nederlandse praktijk, zoals die in deze klinische les beschreven wordt. De Quality Standards Subcommittee (QSS) of the American Academy of Neurology concludeert dat acetylcholinesteraseremmers gunstige effecten hebben bij patiënten met de ZvA, hoewel het gemiddelde voordeel klein is. De QSS beveelt acetylcholinesteraseremmers aan als standaardbehandeling.<sup>13</sup> Rivastigmine werd als eerste geregistreerd in Nederland, het is een

langzaam reversibele acetylcholinesteraseremmer die ook butyrylcholinesterase remt. Er zijn positieve effecten van rivastigmine beschreven op cognitie, globaal klinisch functioneren en ADL (Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen). Bijwerkingen leiden in 25% tot staken van de behandeling.<sup>14–16</sup> Hoewel rivastigmine effectiever is dan placebo, is het gemiddelde effect bescheiden. Een recente Cochrane review van zeven studies over rivastigmine (6–12 mg/dag) liet in vergelijking met placebo een significant beter resultaat zien op de ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale) (2,1 punt), MMSE (0,8 punt) en PDS (Progressive Deterioration Scale) (2,2 punt).<sup>17</sup> Galantamine is enkele jaren later ook geregistreerd in Nederland en opgenomen in de Regeling farmaceutische hulp onder dezelfde voorwaarden als rivastigmine. Galantamine is een snel reversibele acetylcholinesteraseremmer die ook aan nicotinereceptoren bindt. In een Cochrane review van 7 onderzoeken met galantamine (16–32 mg/dag) was de gemiddelde verbetering ten opzichte van placebo op de ADAS-Cog 3,1–3,3 punten. Bijwerkingen leiden in 25% tot staken van de behandeling.<sup>18</sup> In de richtlijnen van de National Institute for Clinical Excellence wordt geen onderscheid gemaakt tussen de diverse acetylcholinesteraseremmers.<sup>19</sup> Bij een responderanalyse (Intention To Treat) voor galantamine en rivastigmine bleek de NNT (Numbers Need to Treat) voor galantamine 11–12 en voor rivastigmine 25 te zijn.<sup>20–24</sup> Een andere studie beschrijft in een poging tot directe vergelijking van drie acetylcholinesteraseremmers een consistente trend voor meer effectiviteit van rivastigmine boven donepezil en voor donepezil boven galantamine, dit betrof cognitief functioneren en ADL functie na 6 maanden.<sup>25</sup> In een derde studie zijn donepezil en galantamine even effectief met betrekking tot ADL, maar zijn er enige aanwijzingen dat galantamine superieur is op enkele cognitieve parameters.<sup>26,27</sup> Voor rivastigmine zijn nu ook resultaten van langdurige behandeling beschreven: het vertraagt cognitieve achteruitgang met 50% over 5 jaar.<sup>28</sup> Al met al zijn de onderzoeksresultaten niet geheel eensluidend en lijken ze soms zelfs tegenstrijdig.

De NMDA-receptorantagonist memantine is sinds 2003 in Nederland geregistreerd, vergoeding is sinds kort toegestaan voor de indicatie ernstige ZvA. Over memantine merkt de QSS op dat er verbetering is vastgesteld in cognitie en globaal functioneren in twee slecht gedefinieerde groepen dementiepatiënten.<sup>29,30</sup> Deze studies zijn ruim 10 jaar geleden gepubliceerd. Sindsdien zijn er nog twee Randomized Controlled Trials van memantine bij matig ernstige tot ernstige ZvA verschenen. De werkzaamheid werd getoetst op drie domeinen: ADL, globaal klinisch beeld en cognitie. In het eerste onderzoek (20 mg memantine) was het percentage responders,

gedefinieerd als stabilisatie/verbetering in twee domeinen, na 6 maanden voor de memantinegroep 29% en voor de placebogroep 10% ( $p=0,004$ ). Voor respons gedefinieerd als stabilisatie/verbetering in drie domeinen was er geen significant verschil; deze was voor memantine 11% en voor placebo 6% ( $p=0,17$ ).<sup>31</sup> Dit betreft dus 5% van de patiënten, terwijl dat bij rivastigmine volgens dezelfde criteria 12% is. Een tweede studie, waarbij 10 mg memantine werd voorgeschreven aan 166 verpleeghuispatiënten (waarvan 79 met de ZvA) laat na 3 maanden verbetering zien op twee domeinen: globaal klinisch beeld en gedrag. Een beperking van de laatste studie is de korte studieduur en de afwijkende dosering.<sup>32</sup> Recent werd in een Nederlands tijdschrift gesteld dat memantine een geneesmiddel is met een zeer beperkte, slecht gedefinieerde, werkzaamheid.<sup>33</sup>

Rivastigmine, galantamine en memantine zijn niet direct vergeleken. Rivastigmine en galantamine zijn beter onderzocht dan memantine. De klinische betekenis van verbetering op bepaalde domeinen is bij ernstiger vormen van dementie nog niet geheel duidelijk. Op grond van indirecte vergelijking lijkt memantine minder bijwerkingen te hebben dan rivastigmine. Galantamine heeft kwalitatief mogelijk minder bijwerkingen dan rivastigmine, een verklaring hiervoor is misschien het minder krachtige initiële cholinerge effect van galantamine. Dit wordt ook bevestigd door eigen behandelresultaten op de geheugenpolikliniek Slingeland Ziekenhuis: van 40 patiënten waarbij wegens (meestal gastro-intestinale) bijwerkingen behandeling met rivastigmine werd gewijzigd in galantamine, hoefde slechts 1 patiënt de behandeling te staken in verband met bijwerkingen. Van de overige 39 patiënten verdroegen 37 de gewenste onderhoudsdosering van 24 mg galantamine per dag zonder problemen. Van galantamine is sinds kort een retardpreparaat beschikbaar, hetgeen de therapietrouw kan verbeteren en minder begeleiding bij het innemen van de medicijnen nodig maakt.

Samenvattend hebben rivastigmine en galantamine een gering effect dat goed is onderzocht. Memantine heeft mogelijk bij een klein deel van matig ernstige tot ernstige Alzheimerpatiënten een zeer bescheiden effect, de respons op drie domeinen is na een behandeling van zes maanden nog onvoldoende aangetoond.

## Conclusie

Met deze ziektegeschiedenissen hebben wij u willen tonen dat er op dit moment in Nederland meerdere vormen van symptomatische medicamenteuze behandeling voor de ziekte van Alzheimer beschikbaar zijn en dat er op individueel patiënteniveau steeds weer een afweging moet

worden gemaakt over starten, continueren en staken van de behandeling én over keus van het middel. De andere vormen van behandeling en begeleiding, die de beschreven patiënten en hun verzorgers uiteraard ook kregen, zijn in verband met het onderwerp van deze klinische les niet beschreven. Er bestaat nog geen specifieke behandeling voor de ziekte van Alzheimer. Het is internationaal aanvaard dat acetylcholinesteraseremmers een klinisch relevante toevoeging kunnen zijn aan de behandeling. Als men tot medicamenteuze behandeling besluit kan in Nederland behandeling met rivastigmine of galantamine worden overwogen bij patiënten met milde tot matig ernstige ziekte van Alzheimer. Er moet dan wel worden voldaan aan de volgende voorwaarden: de patiënt heeft 'probable' ZvA volgens de NINCDS-ADRDA criteria en wordt behandeld door een specialist met ervaring op het gebied van dementie.<sup>6,34</sup> Het effect van de behandeling wordt regelmatig met passende schalen en de heteroanamnese geëvalueerd en de behandeling wordt bij ontbreken van effect gestaakt.<sup>6</sup> Medicamenteuze behandeling is daarbij een vanzelfsprekend onderdeel van een totaal behandelplan inclusief voorlichting over het effect van de behandeling. De plaats van memantine bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer is op grond van de huidige bewijskracht nog niet goed te bepalen. Er zijn te weinig onderzoeksresultaten bij een homogene groep Alzheimerpatiënten, zeker op langere termijn. Wanneer men dit middel voorschrijft kan dit het best in onderzoeksverband worden gedaan. Dit geldt ook voor de thans in opkomst zijnde combinatiebehandeling van memantine met een acetylcholinesteraseremmer.<sup>35</sup>

Er komen geleidelijk meer geneesmiddelen beschikbaar voor de nog steeds symptomatische behandeling van de ziekte van Alzheimer. Kennis van zowel medicatie als van diagnostiek en overige vormen van behandeling van dementie is een voorwaarde om deze middelen verantwoord voor te schrijven, waarbij medicamenteuze behandeling nadrukkelijk slechts een onderdeel van de totale behandeling is. De belangrijkste motivatie voor beginnen met medicatie is de eigen wens hiertoe van patiënt en zijn of haar naasten, een belangrijke voorwaarde voor het continueren ervan is de afwezigheid van bijwerkingen die de kwaliteit van het huidige leven nadelig beïnvloeden en een positief effect van de behandeling op basis van beschikbare criteria en klinische beoordeling.

Dr. P.A.F.Jansen, internist-klinisch geriater en klinisch farmacoloog leverde commentaar op het manuscript.

De Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie bestaat uit de leden: Dr. T.J.M.van der Cammen, S.P. C.Groen, dr. P.A.F.Jansen, dr. R.W.M.M.Jansen, W.

Knol, C.K.Mannesse, dr. R.van Marum, E.J.M.van Melick, C.J.M.Schölzel-Dorenbos, R.Vingerhoets, O.J. de Vries en buitengewoon lid prof.dr.P.G.A.M.de Smet.

## Literatuur

- Dementie 2002. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; Publicatienummer 2002/04
- Treurniet H, Mulder S. Een probleem van formaat. Ongevalsletsels hebben grote impact op de volksgezondheid. *MC* 2003; 51:1990-3.
- Schölzel-Dorenbos CJM. Prioriteit voor dementie. Geheugenpolikliniek verbetert diagnostiek en behandeling. *MC* 2003;43:1655-8.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermeersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 1992;55:967-972.
- Verhey FRJ, Heeren TJ, Scheltens Ph, Gool WA van. Cholinesteraseremmers bij de ziekte van Alzheimer: voorlopige aanbevelingen voor de praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2091-6.
- De ziekte van Alzheimer, diagnostiek en medicamenteuze behandeling; Richtlijnen voor de praktijk. *CZV* 2000. URL: [http://www.czv.nl/resources/prot\\_alzheimer\\_tcm/3-22268.pdf](http://www.czv.nl/resources/prot_alzheimer_tcm/3-22268.pdf). Appendix 1.
- Derix M, Teunisse S, Hijdra A, Wens L, Hofstede A, Walstra G, et al. CAMDEX-N, Dutch version of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly Examination. Swets & Zeitlinger: Lisse. 1992.
- Schölzel-Dorenbos CJM. Meting van kwaliteit van leven bij patiënten met dementie van het Alzheimerstype en hun verzorgers; Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL). *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2000; 31, 23-7.
- Schölzel-Dorenbos C en Jellesma-Eggenkamp M. Een meetmethode voor individuele kwaliteit van leven bij Nederlandse ouderen. *Ned Tijdschr Psychol* 2001;56:16-8
- Pot AM, Dijk R van, Deeg DJH. Ervaren druk door informele zorg: constructie van een schaal. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1995;26:214-9.
- Oorspronkelijke versie: Zarit S, Orr, Zarit. The hidden victims of Alzheimer's disease: Families under stress. New York: New York University Press 1985. Korte versie en validering door Bedart e.a., *Gerontologist* 2001. Oorspronkelijke Nederlandse vertaling 2002, met toestemming. Vertaling: J.A.H.R. Claassen, UMC St. Radboud, afdeling geriatrie.
- Moryl E, Danysz W, Quack G. Potential antidepressive properties of amantadine, memantine and bifemelane. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:394-7.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
- Corey-Bloom J, Anand R, Veach J for the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:55-65.
- Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of Rivastigmine (Exeloninfinity). *Eur J Neurol* 1999;6:423-9.

- Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A. Efficacy and safety of Rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *B Med J* 1999;318:633-8.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
- Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal Guidance no 19;2001. URL: [http://www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER\\_full\\_guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER_full_guidance.pdf)
- Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W; and the Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8.
- 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. *B Med J* 2000;321:1445-9.
- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C; and the Galantamine USA-10 Study Group. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269-76.
- Committee for Proprietary Medicinal Products. The European Public Assessment Report, Exelon. 1998
- Summary of Product Characteristics (SmPC) Galantamine, July 2000
- Aguglia E, Onor ML, Saina M, Maso E. Comparison of rivastigmine, donepezil and galantamine in the real-world setting. Poster presented at the 6<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's and Parkinson's. Seville, Spain, 8-12 may 2003.
- Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20:777-89.
- Goldlist B, Gordon M, Naglie G. Galantamine vs Donepezil in the Treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20:1139-40.
- Small G, Mendiondo MS, Quarg P, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine treatment in Alzheimer's disease over 5 years. Poster presented at the 42<sup>nd</sup> American College of Neuropsychopharmacol Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico, 7-11 december 2003.
- Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992;42:904-13.
- Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1991;41:773-6.
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine study group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M- BEST study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135-46.
- Gool WA van, Eikelenboom P. Memantine bij dementia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2101-3.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS ADRDA workgroup under the auspices of the Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, for the Memantine Study Group. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:31725.