



2026-05-05

Läkemedelsbehandling för att förebygga kognitiv svikt och demens vid cerebral småkärlssjukdom

- En kartläggande litteraturstudie

Författare:

Maria Lind

Capio vårdcentral Axess

Rapport: 286852 (rapportnr FoU i VGR), 2026



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Litteraturstudie 2026

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/vgr/project/286852>

Utförd under ST i allmänmedicin
inom Grundläggande forskningsmetodik för ST-A

Kursort: Göteborg

Handledare:

Olof Thoreson, specialist i allmänmedicin och medicine doktor
Wästerläkarna

Studierektor:

Francisco Hernández Masmela, specialist i allmänmedicin/ ST-studierektor

Sammanfattning

Bakgrund

Cerebral småkärlssjukdom är ett samlingsbegrepp för patologiska förändringar i hjärnans små kärl som främst drabbar den vita substansen vilket över tid kan leda till successivt progredierande kognitiv svikt och nedsatt exekutiv förmåga. Det är den näst vanligaste orsaken till demens efter Alzheimers sjukdom. Tillståndet är associerat med vaskulära riskfaktorer såsom hypertoni, diabetes, rökning och hög ålder men i dagsläget saknas specifik sjukdomsmodifierande behandling.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna studie är att kartlägga forskningsområdet kring läkemedelsbehandling mot småkärlssjukdom i syfte att förebygga kognitiv svikt och demens, med fokus på de läkemedelsgrupper som inte sammanställts i de europeiska riktlinjerna från 2021.

Metod

Detta är en kartläggande litteraturöversikt gjord enligt beskrivning från Arksey och O'Malley där litteratursökning genomfördes i PubMed och Embase och artiklar från sökningarna inkluderades efter uppsatta inklusions- och exklusionskriterier.

Resultat

Nio artiklar baserade på åtta unika studier inkluderades. Två studier undersökte B-vitamin och/eller folsyra, en undersökte E-vitamin, en undersökte acetylcystein, två undersökte cilostazol och isosorbidmononitrat (ISMN) och två studier undersökte tadalafil varav en studie publicerade sina resultat i två olika artiklar. Fyra av nio studier visade på signifikanta förbättringar på ett eller flera av de kognitiva tester som undersökts.

Konklusion

Flera läkemedel har studerats för att bromsa kognitiv svikt vid cerebral småkärlssjukdom, men studierna uppvisar heterogenitet avseende population, interventionstid, utfallsmått och behandlingseffekter. Resultaten indikerar potentiella behandlingsstrategier, men vidare forskning krävs innan kliniska rekommendationer kan ges, särskilt för asymtomatisk cerebral småkärlssjukdom där kunskapsluckor kvarstår.

Nyckelord

Vitsubstansförändringar, cilostazol, isosorbidmononitrat, folsyra, B-vitamin, E-vitamin, tadalafil

Bakgrund

Den stora gruppen äldre invånare med kognitiv svikt och demens utgör en stor påfrestning för sjukvården och kommunerna i Sverige (1), och ger stor påverkan på livet inte bara för de drabbade utan även för deras anhöriga (2). En betydande del av dessa tillstånd har sin grund i cerebral småkärlssjuka (cSVD), vars riskfaktorer överlappar riskfaktorerna för andra kardiovaskulära sjukdomar, såsom hög ålder, högt blodtryck, diabetes och rökning (3,4). Trots att läkemedel för kardiovaskulära sjukdomar överlag är väl etablerade saknas en samlad översikt över vilka läkemedel som skulle kunna förebygga kognitiv försämring vid cSVD. Denna kartläggande litteraturöversikt syftar till att sammanställa vilka läkemedel som har studerats för att tydliggöra vilka kunskapsgap som finns för framtida studier i ämnet, eller vilka läkemedel som behöver studeras ytterligare.

Cerebral småkärlssjukdom

Cerebral småkärlssjukdom är ett samlingsbegrepp för patologiska förändringar i hjärnans små kärl, framför allt arterioler och kapillärer, vilket leder till påverkan på den vita substansen. Den underliggande mekanismen är inte helt kartlagd. Endoteldysfunktion, dysfunktion i blod-hjärnbarriären, inflammation och stelhet i kärlen bidrar till patologi (4,5). Tillståndet kan påvisas radiologiskt där man kan se förändringar i vit substans, lakunära infarkter och mikroblödningar (6). Symtombilden varierar stort från att vara helt asymtomatiskt till att ge uttalade funktionsnedsättningar i flera domäner såsom successivt progredierande symtom med kognitiv svikt, nedsatt exekutiv förmåga, motoriska svårigheter och depressiva symtom (3). cSVD bedöms orsaka 25% av all ischemisk stroke och orsakar även vaskulär demens, vilket är den näst vanligaste typen av demens efter Alzheimers sjukdom (4).

I Sverige beräknas 20 000 - 25 000 personer insjukna i demens varje år. Antalet personer med demenssjukdom i Sverige uppgick år 2023 till 130 000 - 150 000. Samhällskostnaden för demenssjukdomar beräknades 2023 uppgå till 90 - 100 miljarder kronor, varav drygt 80% utgör kostnader för kommunala insatser såsom hemtjänst och särskilt boende (1). Primärvården ansvarar för en stor del av diagnostik och uppföljning av demensrelaterade tillstånd. Patienter med kognitiv svikt och demens kräver ofta samverkan mellan primärvård, specialistvård och kommunal omsorg för att tillgodose både medicinska och sociala behov (7). Att om

möjligt kunna hindra eller bromsa utvecklingen av kognitiv nedsättning är därför av stort värde både för individen och för samhället (8).

Testmetoder

Enligt riktlinjer från European Medicines Agency (EMA) bör förbättring av symtom vid forskning om läkemedel mot demens utvärderas inom flera domäner: kognition mätt med objektiva tester, aktiviteter i dagligt liv samt övergripande klinisk respons bedömd genom global skattning. Vidare anges att utfallsmått bör baseras på validerade skalor, men något enskilt test anges inte som golden standard (9). Det finns många olika kognitiva tester som mäter olika aspekter av kognitiv funktion. De som varit vanligast förekommande i inkluderade studier beskrivs kort här.

Mini-Mental State Examination (MMSE) är ett kort, standardiserat instrument för att screena global kognitiv funktion via en serie uppgifter inom orientering, minne, uppmärksamhet, språk och visuospatial funktion. Maxpoäng är 30. MMSE används idag både kliniskt och i forskning, även om det har begränsningar i sensitivitet för mild kognitiv svikt. Låga poäng kan bero på andra saker än kognitiv svikt, bland annat språksvårigheter, nedsatt hörsel och nedsatt allmäntillstånd (10,11).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) är ett screeninginstrument för kognitiv funktion som täcker flera domäner, inklusive uppmärksamhet, koncentration, exekutiv funktion, minne, språk, visuospatial förmåga och orientering. Testet har en totalpoäng på 30 och är särskilt känsligt för mild kognitiv svikt (12).

Trail making test (TMT) består av två delar, A och B. Testpersonen drar streck i rätt ordningsföljd mellan siffror i TMT A i följderna 1-2-3-4 osv, och siffror och bokstäver i TMT B i följderna 1-A-2-B-3-C osv. Resultatet är den tid det tar att slutföra uppgiften. Båda delarna testar kognitiv och motorisk hastighet samt uppmärksamhetsförmåga. Del B testar även kognitiv flexibilitet och exekutiv funktion och är känsligare för att upptäcka kognitiv svikt än del A (13).

I ett ordflödestest (verbal fluency test) ombeds testpersonen under en begränsad tid, ofta 60 sekunder, nämna så många ord som möjligt inom en given kategori, t.ex. djur (semantisk fluency) eller ord som börjar med en viss bokstav (fonemisk fluency). Testet mäter språklig förmåga, exekutiva funktioner och mental flexibilitet. Antalet korrekt genererade ord används som resultat. Låga poäng kan indikera kognitiv svikt eller språkrelaterade svårigheter (14).

Digit span mäter arbetsminne och uppmärksamhet genom att testpersonen får återge siffersekvenser i rätt ordning, antingen i rak eller i omvänd ordning. I digit span forward (DSF) upprepas siffror i samma ordning som de presenteras, vilket främst testar korttidsminne och uppmärksamhet. I digit span backward (DSB) upprepas siffror i omvänd ordning, vilket även kräver mental manipulation och exekutiva förmågor. Resultatet anges som den längsta korrekt återgivna siffersekvensen (15).

Nuvarande forskningsläge och behandlingsrekommendationer

2021 publicerade European Stroke Organisation (ESO) riktlinjer för behandling av cSVD. Denna fokuserade på läkemedel som redan sedan tidigare är brett använda i syfte att förebygga och behandla stroke och demens. Riktlinjen baserades på sex PICO-områden: blodtryckssänkande läkemedel, lipidsänkande läkemedel, trombocythämmande läkemedel, blodsockersänkande läkemedel, Alzheimerläkemedel och livsstilsinterventoner. Utfallen omfattade stroke, kognitiv försämring eller demens, stora kardiovaskulära händelser, motoriska funktionsnedsättningar och förstämningssyndrom. Varje PICO resulterade i en behandlingsrekommendation. Huvudrekommendationerna var:

- Behandla hypertoni enligt gällande riktlinjer, sänkning av blodtryck hos normotensiva rekommenderas inte.
- Undvik trombocythämmande läkemedel utan annan tydlig indikation, till exempel förekomst av ischemisk hjärtsjukdom eller tidigare genomgången ischemisk stroke.
- Lipidsänkande behandling kan övervägas och bedöms säkert, även om det inte finns stark evidens för dess effekt på cSVD.
- Diabetes bör vara välkontrollerad, inget underlag avseende olika preparats effekt på cSVD finns.
- Alzheimerläkemedel saknar effekt och rekommenderas därför inte.
- Rökstopp och fysisk aktivitet rekommenderas (16).

Utöver de läkemedel som omfattas av de europeiska riktlinjerna (16) har flera läkemedel studerats i randomiserade kontrollerade studier med kognitiv funktion som utfallsmått men ingen sammanställning av dessa har hittats.

Syfte/frågeställning

Syftet med denna studie är att kartlägga forskningsområdet kring läkemedelsbehandling mot cSVD i syfte att förebygga kognitiv svikt och demens, med fokus på de läkemedelsgrupper som inte sammanställts i de europeiska riktlinjerna från 2021.

Frågeställning

- 1: För vilka läkemedel, utöver de som är med i riktlinjerna från 2021, har det genomförts randomiserade kontrollerade studier på patienter med småkärlsjuka med utfallsmått kognitiv svikt eller demens?
- 2: Vilka resultat har dessa studier redovisat avseende kognitiv svikt?

Metod

Denna studie är utförd som en kartläggande litteraturstudie enligt beskrivning från Arksey och O'Malley (17) vilket inkluderar fem steg: Identifiering av forskningsfråga, systematisk sökning av relevant litteratur, studieurval, kartläggning av data samt sammanställning, sammanfattning och rapportering av resultat.

Identifiering av forskningsfråga

PIO användes för att identifiera forskningsfrågan. P = population, I = intervention, O = outcome.

P: Vuxna med cerebral småkärlssjukdom

I: Läkemedelsbehandling som inte omfattas av riktlinjerna från 2021

O: Kognitiv svikt eller demens

Datainsamling

Söksträng skapades med stöd av bibliotekarie från biomedicinska biblioteket. Sökningen genomfördes i Pubmed och Embase 2026-02-17, se söksträngar i tabell 1.

Tabell 1. Söksträngar

Databas	Datum	Söksträng	Begränsningar	Antal träffar
PubMed	2026-02-17	("cerebral small vessel disease" OR "small vessel disease" OR CSVD OR "white matter hyperintensities" OR leukoaraiosis OR "lacunar infarcts" OR "white matter lesions") AND (cognition OR cognitive OR "cognitive decline" OR "cognitive impairment" OR dementia) AND (drug OR drugs OR pharmacological OR treatment OR therapy) AND (randomised OR randomized OR RCT OR randomly)	English, Swedish	288
Embase	2026-02-17	"cerebral small vessel disease" OR "small vessel disease" OR CSVD OR "white matter hyperintensities" OR leukoaraiosis OR "lacunar infarcts" OR "white matter lesions" AND cognition OR cognitive OR "cognitive decline" OR "cognitive impairment" OR dementia AND drug OR drugs OR pharmacological OR treatment OR therapy AND randomised OR randomized OR RCT OR randomly	English, Swedish	423

Studieurval

Inklusionskriterier

- Studier gjorda på vuxna med cerebral småkärlssjukdom
- Randomiserade kontrollerade studier av läkemedel som för närvarande är godkända i Sverige.
- Kognitiv svikt eller demens som primärt eller sekundärt utfallsmått
- Studier skrivna på svenska eller engelska.

Exklusionskriterier

- Studier på läkemedel som inkluderats i ESO:s riktlinjer från 2021 (16).
- Studier gjorda på preparat som inte är godkända läkemedel i Sverige.
- Studier på personer som redan har en diagnostiserad demenssjukdom.

Sammanställning av resultat

Efter att sökningarna genomförts lades samtliga sökträffar in i referenshanteringsprogrammet Zotero där dubletter sorterades bort. Därefter granskades sökträffarna på titel och/eller abstrakt enligt inklusions- och exklusionskriterier ovan. Artiklar som potentiellt uppfyllde inklusions- och exklusionskriterier lästes i sin helhet med undantag för de artiklar som inte kunde hittas i fulltext, se sammanställning i figur 1.

Enbart information såsom data, diskussion och slutsatser som var relevanta utifrån frågeställningen, enligt PIO-modellen beskriven ovan, extraherades ur de inkluderade artiklarna. Sammanställning av resultat för andra utfallsmått, i de fall det förekommit flera utfallsmått i en artikel, omfattas inte av denna litteraturstudie.

Etiska överväganden

Denna studie inhämtar inte några nya data eller innefattar några nya studiepersoner utan utgår från enbart redan publicerat material varför det inte har funnits behov av etisk prövning. Etiska överväganden av de inkluderade studierna redovisas under resultat.

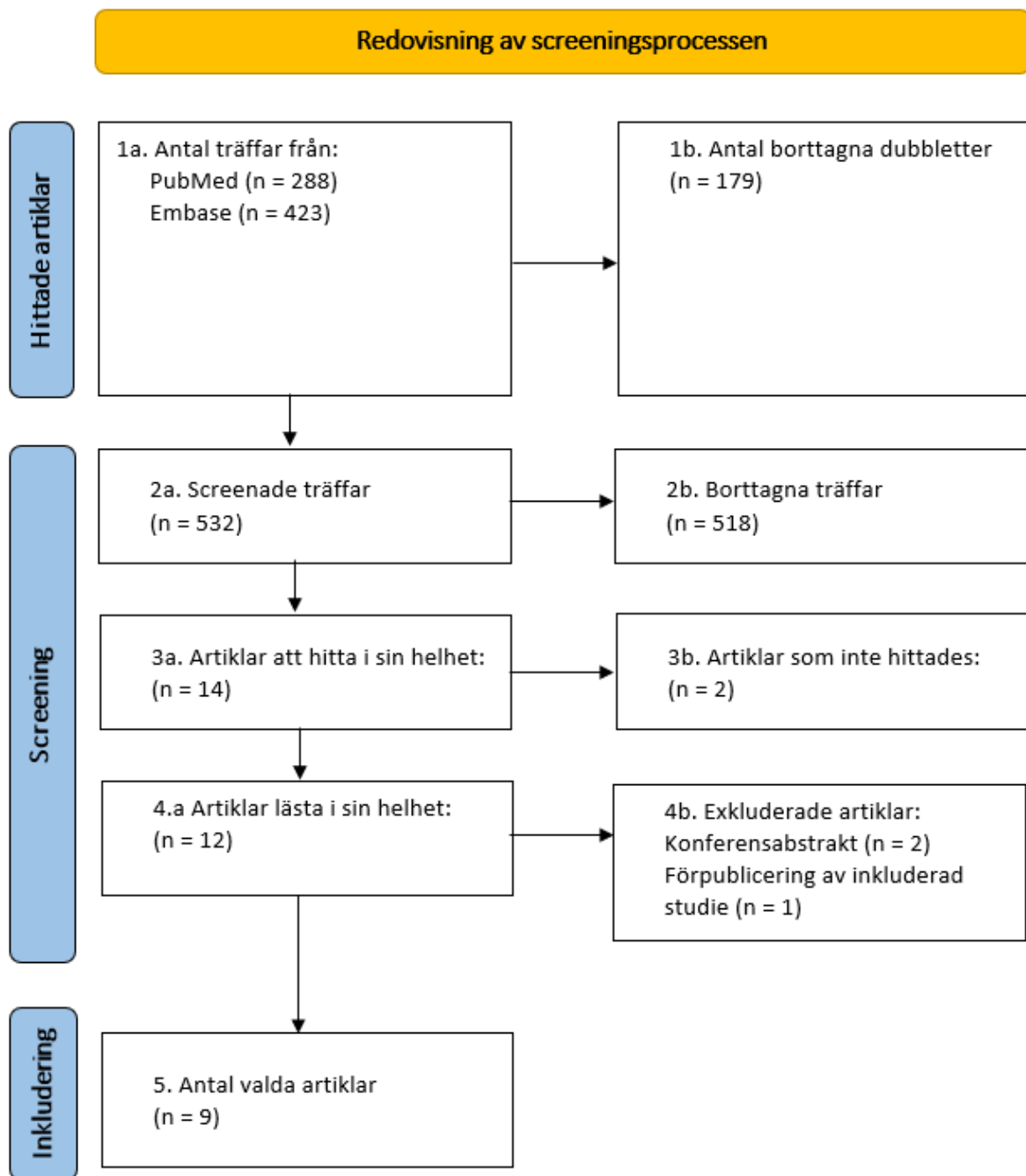
Resultat

Sökningen resulterade i 288 artiklar i PubMed och 423 artiklar i Embase. Studier sorterades bort om de inte hade för studien rätt population, intervention, utfallsmått eller studiedesign. Selektionsprocessen gav nio artiklar för dataextraktion och beskrivs i detalj i figur 1.

Studiekaraktäristika och deltagare

Totalt inkluderades nio artiklar baserade på åtta unika studier, i tabell 2 presenteras en översikt av deras övergripande karaktäristika. Artiklarna var publicerade mellan år 2017 och 2026. Studierna var utförda i fem olika länder: tre i Storbritannien, två i Kina, en i Singapore, en i Kanada och en i Danmark som publicerade sina resultat i två artiklar som båda har inkluderats i denna litteraturstudie.

PRISMA flödesschema



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen enligt PRISMA (18)

Två studier undersökte B-vitamin och/eller folsyra vilka sänker homocystein och därigenom kan dämpa homocysteininducerad endoteldysfunktion (19,20) En studie undersökte E-vitamin som har antiinflammatoriska och antioxidativa effekter, och därmed kan minska inflammationsmedierad dysfunktion i blod-hjärnbarriären (21). En studie undersökte acetylcystein som också har antioxidativ effekt vilket potentiellt reducerar oxidativ stress vilket kan bidra till skador på vit

substans (22). Två studier undersökte cilostazol och isosorbidmononitrat (ISMN). ISMN är en kväveoxiddonator som vanligtvis används mot kärlekskramp medan cilostazol är en fosfodiesterashämmare som används vid perifer kärleksjukdom och strokeprevention. Båda har potentiella effekter på cSVD genom förbättrad funktion i blod-hjärnbarriären, vasodilatation och minskad inflammation (23,24). Två studier undersökte tadalafil som främst används mot erektil dysfunktion och pulmonell arteriell hypertension. Även detta är en fosfodiesterashämmare som leder till vasodilatation och därmed potentiellt förbättrat cerebralt blodflöde. Det finns även hypoteser om effekter på endotel- och neurovaskulär funktion, vilka ännu inte är tydligt bekräftade i kliniska studier (25–27). En av studierna på tadalafil publicerade sina resultat i två olika artiklar (25,26).

Antalet studiedeltagare varierade mellan 57 och 363. Interventionslängden varierade mellan att administrera en dos till daglig behandling i upp till fem år. Majoriteten av studierna hade en uppföljningstid på 2 - 6 månader.

För att rapportera deltagarnas ålder användes både medel- och medianålder. Ting et al (21) hade den lägsta rapporterade åldern med en medelålder på 57 år. Ölmestig et al (25) hade den högsta rapporterade åldern med medianålder på 70 år i en av sina behandlingsgrupper, medianålder för hela studiepopulationen rapporterades inte.

Samtliga studier inkluderade patienter med radiologiskt verifierad cSVD men övriga inklusionskriterier varierade mellan studierna. Tre studier inkluderade endast personer som redan hade mild kognitiv svikt. (19,20,22). En studie inkluderade endast personer med MoCA >26 men redogjorde inte för resultat vid baseline (21). En studie mätte MMSE vid baseline och hade medianvärde på 25 (19). Övriga studier redogjorde för MoCA vid baseline där medel- eller medianvärdet varierade mellan 20 och 27 (19,22-27). Fyra studier (18,23-25) inkluderade enbart patienter med genomgången ischemisk stroke medan en studie (22) exkluderade personer med genomgången stroke. Ingen studie exkluderade deltagare med riskfaktorer för cSVD såsom hypertoni, typ 2 diabetes eller rökning. Samtliga studier hade större andel män än kvinnor. Se tabell 2.

Två studier (19,22) redogjorde inte för varifrån deltagarna rekryterades. En studie rekryterade deltagare från sjukhus samt "local participant identification centres" utan att specificera om dessa var inom sjukhusvård eller primärvård (27). Övriga studier (19,21,23-26) rekryterade sina deltagare från sjukhus varav fyra (21,23–25) specificerar att rekryteringen skett från stroke- eller neurologkliniker.

Tabell 2. Studiekarakteristika

Författare, år, land	Population	Intervention	Behandlingstid	Utfallsmått
Wang et al, 2023, Kina (21)	160 personer med småkärlssjuka på MR utan demens 57,5% män 42,5% kvinnor	E-vitamin jämfört med placebo	12 veckor	Kognitiv funktion som sekundärt utfallsmått mätt med MMSE (version med maxpoäng 50)
Ting et al, 2017, Singapore (19)	230 personer med småkärlssjuka, mild kognitiv svikt utan demens samt nylig lakunär infarkt. 60,4% män 39,6% kvinnor	Folsyra, B6 och B12 jämfört med placebo	1–5 år	Delartikel med kognitiv funktion som primärt utfallsmått där huvudstudien haft annat primärt utfallsmått, mätt med MMSE, DSF och DSB, verbala minnestest, ordflödestest, digit cancellation test m. fl.
Liu et al, 2026, Kina (20)	220 personer med småkärlssjuka och kognitiv nedsättning utan annan demenssjukdom 55,5% män 44,5% kvinnor	Folsyra jämfört med placebo	6 månader	Kognitiv funktion mätt med MoCA, MMSE, TMT A och TMT B
Pauls et al, 2023, Storbritannien (27)	65 personer med småkärlssjuka utan demens 70,8% män 29,2% kvinnor	Tafalafil endos jämfört med placebo	En dos	Delartikel som presenterar huvudstudiens sekundära utfallsmått kognitiv funktion mätt med flera olika kognitiva tester: DSB och DSF, semantiskt flöde, reaktionstid, bearbetningshastighet
Ölmestig et al, 2025, Danmark (25)	76 personer med småkärlssjuka samt tidigare TIA eller klinisk stroke för >6 månader <5 år 71,8% män 28,2% kvinnor	Tadalafil jämfört med placebo	3 månader	Fas II-studie med primärt utfallsmått genomförbarhet, kognitiv svikt som ett av flera sekundära utfallsmått mätt med MoCA och frågeformulär IQCODE
Ölmestig et al, 2025, Danmark (26)	De 60 personerna som använt över 90% av behandlingen från studien ovan 76,7% män 23,3% kvinnor	Tadalafil jämfört med placebo	3 månader	Kognitiv svikt som primärt utfallsmått mätt med MoCA, TMT A och TMT B, semantiskt flöde, reaktionstid, bearbetningshastighet m. fl.

Blair et al, 2019, Storbritannien (23)	57 person med lakunär infarkt senaste 4 åren 68,4% män 31,6% kvinnor	ISMN, cilostazol, ISMN + cilostazol	10 veckor	Tolerabilitet, kognitiv svikt som sekundärt utfall mätt med TMT A och B
Wardlaw et al, 2023, Storbritannien (24)	363 personer med klinisk och/eller radiologiskt verifierad lakunär stroke 69,1% män 30,9% kvinnor	ISMN, cilostazol, ISMN + cilostazol samt placebo	12 månader	Tolerabilitet, kognitiv svikt som sekundärt utfall mätt med MoCA, TICS, TMT B och 7-steps ordinalskala
Mah et al, 2026, Kanada (22)	58 personer med vaskulär mild kognitiv svikt 60,0% män 40,0% kvinnor	Acetylcystein + fysisk aktivitet jämfört med placebo + fysisk aktivitet	6 månader	Exekutiv funktion mätt med TMT B, DSCT och semantiskt flöde

Förklaringar tabell 2. MMSE = Mini mental state examination, DSF = Digit span forward, DSB = Digit span backward, MoCA = Montreal cognitive assessment, TMT A = Trail making test A, TMT B = Trail making test B, IQCODE = Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly, ISMN = Isosorbidmononitrat, TICS = Telephone interview for cognitive status, DSCT = Digit symbol-coding test

Mätmetoder och utfallsmått

Två studier (19,22) hade kognitiv funktion som primärt utfallsmått, fyra studier (21,23-25) hade kognitiv funktion som sekundärt utfallsmått. Tre inkluderade artiklar (18,26,27) utgjorde delpublikationer från studier där andra primära utfallsmått undersökts där originalartiklarna, med undantag av en (25), inte inkluderades i denna litteraturstudie. Ingen studie hade demens som utfallsmått. Två studier (21,23) som båda hade kognitiv funktion som sekundärt utfallsmått mätte detta med endast en testmetod, MMSE respektive TMT A och B. Övriga studier (18-19,22,24-27) hade flera mätmetoder för att mäta kognitiv funktion. De vanligast förekommande metoderna var i fallande ordning: TMT A och/eller B, MoCA, semantiskt flödestest, olika typer av tester för informationsbearbetningshastighet, MMSE, DSF och DSB. Se tabell 2.

Huvudsakliga resultat

Resultat från de inkluderade studierna presenteras i tabell 3. I samtliga studier räknades $p < 0,05$ som statistiskt signifikant. De inkluderade studierna visade varierande resultat avseende kognitiv svikt. Fyra (19,21,23,24) av de inkluderade studierna rapporterade statistiskt signifikanta förbättringar i ett eller flera kognitiva utfallsmått, medan övriga studier inte visade några signifikanta skillnader mellan interventions- och kontrollgrupper. Förbättringar rapporterades vid behandling med E-vitamin (21), folsyra (19) samt kombinationsbehandling med ISMN och cilostazol (23,24). De kognitiva utfallsmått som förbättrades var huvudsakligen globala screeninginstrument såsom MMSE, MoCA och 7-steps ordinalskala. Studien av Wang et al. (21) rapporterade förbättrade MMSE-resultat efter behandling med E-vitamin jämfört med placebo. Liu et al. (19) visade förbättringar i både MoCA och MMSE efter behandling med folsyra. Studierna av Blair et al. (23) och Wardlaw et al. (24) rapporterade förbättringar i vissa kognitiva tester vid behandling med ISMN i kombination med cilostazol jämfört med cilostazol enbart eller placebo med förbättring på bland annat TMT B och MoCA. Studier som undersökte tadalafil och acetylcystein visade inga signifikanta förbättringar av kognitiv funktion jämfört med placebo utifrån de mätmetoder som använde i studierna.

Etiska överväganden i inkluderade artiklar

Alla studier utom en (22) redogör för etiskt godkännande från lokala etikprövningsnämnder. Samtliga studier rapporterar någon form av samtycke, skriftligt, muntligt eller ospecificerat. En studie (27) uppgav att samtycke även kunde ha lämnats av anhörig.

Tabell 3. Resultat

Författare, år, land	Intervention	Huvudsakliga resultat	Författarnas slutsats
Wang et al, 2023, Kina (21)	E-vitamin jämfört med placebo	Signifikant högre MMSE (version med maxpoäng 50) i E-vitamingrupporna jämfört med placebogrupperna, högre poäng i grupperna som fått högre dos vitamin E. Exakta siffror redovisas ej utan presenteras enbart i diagram, medelvärde ca 25 för placebogrupperna, ca 40 för gruppen med högst dos vitamin E. Baselinevärden för MMSE rapporterades ej.	Vitamin E kan vara ett potentiellt läkemedel för kognitiv svikt vid småkärlssjuka men större och längre studier behövs för att se långtidseffekter av vitamin E
Ting et al, 2017, Singapore (19)	Folsyra, B6 och B12 jämfört med placebo	Ingen skillnad i kognition mellan behandlingsgrupp och placebo	B-vitamin kan sannolikt inte rekommenderas som behandling av kognitiv svikt hos personer med småkärlssjuka
Liu et al, 2026, Kina (20)	Folsyra jämfört med placebo	MoCA förbättrat med 1,27 poäng och MMSE förbättrat med 0,76 poäng jämfört med placebo	Tillskott av folsyra kan vara ett enkelt och kostnadseffektivt sätt att bromsa kognitiv nedsättning vid småkärlssjuka men större studier behövs för att verifiera effekten.
Pauls et al, 2023, Storbritannien (27)	Tafalafil endos jämfört med placebo	Ingen signifikant skillnad på något av de kognitiva testerna men tendens till förbättrat DSF ($p=0,0521$)	Ingen signifikant skillnad i kognitiv förmåga kunde påvisas
Ölmestig et al, 2025, Danmark (25)	Tadalafil jämfört med placebo	Ingen övergripande skillnad av kognitiv förmåga.	3 månader kan vara för kort tid för att utvärdera effekt på kognitiv svikt, man rekommenderar studier med större population och längre uppföljning
Ölmestig et al, 2025, Danmark (26)	Tadalafil jämfört med placebo	Ingen övergripande skillnad i kognitiv förmåga, signifikant bättre resultat på ett test avseende reaktionstid i placebogrupperna	3 månader kan vara för kort tid för att utvärdera effekt på kognitiv svikt och man rekommenderar studier med större population och längre uppföljning

Blair et al, 2019, Storbritannien (23)	ISMN, cilostazol, ISMN + cilostazol	Förbättrat resultat med i genomsnitt 4,2 sekunder på TMT A i grupper som behandlats med ISMN	Cilostazol och ISMN var väl tolererade och kommande redan planerade större studie kan genomföras.
Wardlaw et al, 2023, Storbritannien (24)	ISMN, cilostazol, ISMN + cilostazol samt placebo	Minskad kognitiv svikt mätt med 7-steps ordinalskala hos ISMN-grupper jämfört med grupper utan ISMN, ytterligare förbättring vid tillägg av cilostazol. Vid ISMN + Cilostazol även förbättrat MoCA med 1,14 poäng)	Cilostazol och ISMN var säkra och tolererades väl och kan förbättra kognitiv svikt. Resultaten behöver bekräftas i redan planerad större studie.
Mah et al, 2026, Kanada (22)	Acetylcystein + fysisk aktivitet jämfört med placebo + fysisk aktivitet	Båda grupperna förbättrades över tid. Större förbättring vid 3 månader hos deltagare med lägre grad av småkärlssjuka i gruppen som behandlades med acetylcystein, kvarstod inte vid 6 månader.	Mindre uttalad småkärlssjuka var associerad till större kortsiktig förbättring vid behandling med fysisk aktivitet och acetylcystein jämfört med fysisk aktivitet och placebo.

Förklaringar tabell 3. MMSE = Mini mental state examination, MoCA = Montreal cognitive assessment, DSF = Digit span forward, ISMN = Isosorbidedimonitrate

Diskussion

Resultat och klinisk relevans

Denna kartläggande litteraturstudie visar att det finns ett flertal läkemedel som studerats i syfte att minska kognitiv svikt hos personer med cSVD. Populationsstorlek, interventionstid, behandlingseffekt och mätmetod för utfallsmått har varierat mellan studierna. Det fanns även skillnader mellan deltagarna i olika studier där inklusionskriterier i vissa studier, till exempel förekomst av tidigare stroke eller mild kognitiv svikt, var exklusionskriterier i andra studier. Detta speglar att personer med cSVD är en heterogen grupp där symtombilden varierar mycket mellan individer och sjukdomsstadium. Ingen studie exkluderade patienter med riskfaktorer för cSVD såsom hypertoni, rökning eller typ 2 diabetes vilket gör resultaten mer applicerbara i kliniken då samsjuklighet ofta förekommer (3,4). Denna heterogenitet försvårar direkta jämförelser mellan studierna.

Fyra studier (20,21,23,24) uppmätte signifikanta skillnader med en eller flera mätmetoder, vilket dock inte nödvändigtvis innebär att de undersökta läkemedlen är kliniskt effektiva då distinktion bör göras mellan statistisk signifikans och klinisk relevans. I Liu et als studie om Folsyra (20)

förbättrades MoCA och MMSE med 1,27 respektive 0,76 poäng. Detta kan jämföras med föreslagna gränser för kliniskt relevant förändring, där tidigare studier har indikerat att en förändring om cirka ≥ 1 poäng för MoCA (28) respektive $\geq 1-2$ poäng för MMSE (29) kan vara av klinisk betydelse. Det är därför tveksamt om de skulle ha någon påtaglig nytta på patientens kognitiva funktion eller vardagliga förmåga.

Det kan även finnas en möjlighet att läkemedel som i dessa studier inte har uppvisat någon statistiskt signifikant effekter skulle kunna visa effekt vid användning av andra mätmetoder. Flera av studierna har haft kognitiv funktion som ett av flera sekundära utfallsmått där studiedesignen sannolikt anpassats efter det primära utfallet. Detta kan ha påverkat bland annat val av studiepopulation och mätmetoder, vilket i sin tur kan ha haft betydelse för de observerade resultaten.

Även för andra patientgrupper än patienter med cSVD är det nuvarande forskningsläget för tadalafil, acetylcystein och ISMN begränsat avseende effekter på kognitiv svikt och demens. För B-vitaminer, inklusive folsyra, samt E-vitamin och cilostazol finns däremot ett mer omfattande forskningsunderlag avseende påverkan på kognitiv funktion. I dessa studier har B-vitaminbehandling i vissa fall visats ha en bromsande effekt på kognitiv svikt och att folsyra kan leda till minskad risk för demens hos icke-dementa populationer (30), men någon effekt har inte kunnat påvisas hos patienter med vaskulär kognitiv svikt (31). En systematisk översikt visar att vitamin E kan vara associerat med en viss skyddande effekt mot kognitiv svikt, främst i samband med kost eller som multivitamintillskott, men evidensen för isolerat tillskott är begränsad och otillräcklig för att dra säkra slutsatser om dess effekt på kognitiv funktion (32). Vidare visar en metaanalys av åtta studier att cilostazol inte signifikant förbättrar kognitiv funktion hos patienter med kognitiv svikt eller demens, men kan vara associerat med en minskad risk att utveckla demens (33).

Resultaten från de inkluderade studierna är delvis samstämmiga med tidigare forskning, där folsyra förbättrade resultat på MoCA och MMSE (20), men varken kombinerad B-vitamin- och folsyrabehandling (19) eller cilostazol (24) uppvisade någon tydlig preventiv effekt. Då E-vitaminstudien inte redovisade baslinjevärden för MMSE är det svårt att dra några säkra slutsatser om dess effekt utifrån den inkluderade studien (21).

Metoddiskussion

Eftersom detta arbete gjordes inom ramen för ST i allmänmedicin behövde arbetets omfattning begränsas för att kunna färdigställas inom avsatt tid. Randomiserade kontrollerade studier valdes som primär studiedesign då

randomisering och minimering av bias ger goda förutsättningar att bedöma behandlingseffekter vid kognitiv svikt (34). Med mer tid avsatt för arbetet hade även andra studiedesigner kunnat inkluderas för ett bredare forskningsunderlag. En bredare inkludering av studier, exempelvis andra studiedesigner, ytterligare farmakologiska interventioner såsom naturläkemedel och kosttillskott, samt icke-farmakologiska behandlingsstrategier som fysisk aktivitet, *remote ischemic conditioning* (kortvarig avstängning av blodflöde i organ eller vävnad) (35) och transkraniell magnetstimulering, hade sannolikt kunnat ge ett mer omfattande underlag och potentiellt identifiera ytterligare behandlingsmöjligheter. Ett betydande antal sådana studier exkluderades vid titel- och abstraktgranskningen, utan att en fullständig genomgång av utfallsmått eller resultat gjordes.

Att denna studie utfördes enligt en standardiserad metod (17) är en styrka då det gör studien reproducerbar, minskar risken för systematiska fel och gör sök- och urvalsprocessen tydlig och transparent. Söksträngen utformades genom användning av flera synonymer för att beskriva population, intervention, utfall och studiedesign vilket ökar sannolikheten att hitta många relevanta studier. Trots det kan studier som uppfyller inklusionskriterier har missats vilket innebär en risk för ofullständig täckning av litteraturen. Bedömningen är dock att denna risk sannolikt är begränsad och därmed inte i betydande grad påverkar resultaten. I både PubMed och Embase testades sökningen både som en sammanhängande söksträng och som separata block som därefter kombinerades. Ingen skillnad i antalet träffar förekom i någon av databaserna beroende på vilken metod som användes.

En begränsning i studien är att sökningen endast genomfördes i två databaser. Eftersom endast en person genomförde urvalet av studier föreligger även en viss risk för selektionsbias. Vid genomgången av sökresultat identifierades flera studieprotokoll utan motsvarande publicerade resultat, vilket kan indikera förekomst av publikationsbias, där studier med negativa eller icke-signifikanta resultat i lägre grad publiceras.

Metodologiska begränsningar i ingående studier

I flera av studierna föreligger vissa metodologiska begränsningar. I studien av Wang et al (21) som undersökte E-vitamin rapporterades högre MMSE-resultat i interventionsgrupperna, men utan att redovisa den faktiska poängskillnaden eller eventuella skillnader vid baseline. Detta utgör en betydande svaghet, då avsaknaden av baslinjedata försvårar tolkningen av den observerade effekten. Fem av studierna (22,23,25–27) inkluderade upp till 76 deltagare, vilket innebär små behandlingsgrupper och därmed

begränsad statistisk styrka, vilket kan minska möjligheten att påvisa statistiskt signifikanta effekter. Majoriteten av studierna hade en studielängd på två till sex månader vilket är kortare än de 12 månader som EMA (9) rekommenderar för kliniska studier på vaskulär demens med tanke på sjukdomens långsamma förlopp. Bara två studier (19,24) hade duration på minst 12 månader vilket kan göra det svårt att dra slutsatser om behandlingseffekt i de kortare studierna. Den korta uppföljningstiden begränsar även möjligheten att generalisera resultaten till långsiktiga behandlingseffekter i klinisk praxis.

Användningen av flera olika kognitiva tester som mäter olika domäner kan betraktas som en styrka då det kan öka sannolikheten att hitta skillnader mellan grupper jämfört med att bara använda en testmetod. Användandet av för många testmetoder kan dock potentiellt ge statistiskt signifikanta skillnader mellan grupper på enstaka tester där någon reell skillnad inte finns. Detta kan även påverka generaliserbarheten och jämförbarheten mellan studierna, eftersom olika testinstrument kan mäta olika aspekter av kognition och därmed försvåra tolkningen av resultaten i en bredare klinisk kontext. Vid läkemedelsstudier på kognitiv svikt och demens rekommenderar EMA (9) att validerade mätinstrument används men inget enskilt test är definierat som golden standard. Samtliga studier använde, om än inte uteslutande, validerade mätinstrument, och samtliga studier som uppvisade statistiskt signifikanta resultat gjorde det med validerade mätmetoder (20,21,23,24).

Etiska överväganden

Den studie som saknade information om etiskt godkännande (22) är en sekundäranalys av en randomiserad kontrollerad studie, där uppgifter om etikgodkännande skulle kunna återfinnas i ursprungsstudien. Eftersom denna inte varit tillgänglig i fulltext har detta dock inte kunnat verifieras.

Samtliga studier rapporterade att samtycke funnits men i en studie (27) kunde samtycket även lämnas av en anhörig. I denna studie genomgick deltagarna, utöver kognitiva testeter, två MR-undersökningar under samma dag. Huruvida detta är i deltagarens intresse om denne saknar förmåga att själv lämna samtycke går att ifrågasätta. Personer med kognitiv svikt utgör en sårbar patientgrupp vilket gör etiska överväganden särskilt viktiga.

Klinisk betydelse i primärvården

Även om samtliga studier rekryterade sina patienter helt eller delvis från sjukhuspopulationer finns det sannolikt en överlappning i sjukdomshistorik och riskprofil mellan studiedeltagarna och patienter i primärvården. Detta då patienter med kardiovaskulär sjukdom, såsom genomgången hjärtinfarkt och stroke, är vanligt förekommande i primärvårdens vuxna population och ofta ingår i långsiktig sekundärpreventiv uppföljning (36). Dessa tillstånd utgjorde även inklusionskriterier i flera av studierna. Resultaten kan därför sannolikt i viss utsträckning generaliseras till patienter som handläggs i primärvården, även om studiedeltagarna huvudsakligen rekryterades från specialistvård. Att MoCA vid baseline inte översteg 27 i någon behandlingsgrupp i någon av studierna talar för att majoriteten av deltagarna redan hade en viss grad av kognitiv påverkan. Inga studier är gjorda på personer som är helt asymtomatiska i sin cSVD, och kunskapen om hur denna grupp bör behandlas för att förebygga kognitiv svikt är därför fortfarande begränsad.

Denna litteraturstudie belyser ett ämne av stor relevans för primärvården, då det ofta är primärvården som omhändertar dessa patienter på vårdcentraler och i särskilda boenden. I många fall är det även primärvården som upptäcker en tidigare okänd småkärlssjuka genom radiologiska undersökningar av hjärnan till exempel utredningar av huvudvärk eller kognitiv svikt, eller får remisser avseende uppföljning av småkärlssjuka om den upptäckts av annan enhet såsom akutsjukvården (7). Att vissa studier visade positiva resultat inger hopp framtida behandlingsmöjligheter som kan bromsa sjukdomsförloppet och dess konsekvenser. Detta skulle potentiellt kunna bidra till fler år med bibehållen livskvalitet och självständighet i en åldrande befolkning.

Framtida forskning

Flera ingående studier i denna litteraturstudie har visat positiva resultat, bland annat studierna av ISMN och cilostazol, för vilka en fas III studie för närvarande pågår (37). Läkemedel som inte uppvisat kliniskt signifikanta effekter i de inkluderade studierna skulle dock kunna ha effekt på andra aspekter av cSVD, såsom minskad radiologisk progression eller minskad risk för ischemisk och hemorragisk stroke. Det är även möjligt att effekter på kognitiv funktion inte kunnat påvisas på grund av för kort uppföljningstid, då många av studierna hade kortare duration än vad som rekommenderas i EMA:s riktlinjer (källa). Resultaten i denna litteraturstudie utesluter därför inte dessa läkemedel som potentiella

behandlingsalternativ, vilket motiverar framtida studier med längre uppföljningstid.

Ingen av de inkluderade studierna omfattade deltagare med asymtomatisk cSVD, vilket pekar på ett behov av att studera denna patientgrupp i framtida forskning, antingen som egen kohort eller genom subgruppsanalyser baserade på kognitiv funktion. Vidare saknas i dagsläget en etablerad golden standard för att mäta kognitiv funktion hos patienter med cSVD eller vaskulär demens (9) vilket försvårar jämförelser mellan studier och talar för behovet av standardiserade utfallsmått. Utöver de läkemedel som identifierats har det föreslagits att metformin skulle kunna vara ett lämpligt läkemedel att studera för cSVD (38) men inga sådana studier identifierades i denna litteraturstudie.

Konklusion

Resultaten i denna kartläggande litteraturstudie visar att det finns flera läkemedel som studerats med syfte att bromsa utvecklingen av kognitiv svikt hos patienter med cSVD där population, interventionstid, behandlingseffekt och mätmetod för utfallsmått har varierat mellan studierna. Även om evidensen fortfarande är begränsad, tyder de hittills publicerade resultaten på potentiella behandlingsmöjligheter vilket motiverar fortsatt forskning innan några kliniska rekommendationer kan ges. Vidare saknas studier som inkluderar patienter med asymtomatisk cSVD, vilket belyser behovet av att studera denna grupp, särskilt i ett tidigt sjukdomsskede där preventiva insatser kan vara av betydelse.

Referenslista

1. Wimo A, Qiu C, Fratiglioni L, Liang Y, Grande G, Sköldunger A, m.fl. Antalet demenssjuka och kostnader för demenssjukdomar i Sverige 2023. Stockholm: Karolinska Institutet; 2025.
2. Brodaty H, Donkin M. Family caregivers of people with dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):217–28. doi:10.31887/DCNS.2009.11.2/hbrodaty PubMed PMID: 19585957; PubMed Central PMCID: PMC3181916.
3. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 11 juni 2019;92(24):1146–56. doi:10.1212/WNL.0000000000007654 PubMed PMID: 31142635; PubMed Central PMCID: PMC6598791.
4. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. juli 2019;18(7):684–96. doi:10.1016/S1474-4422(19)30079-1 PubMed PMID: 31097385.
5. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. maj 2013;12(5):483–97. doi:10.1016/S1474-4422(13)70060-7 PubMed PMID: 23602162; PubMed Central PMCID: PMC3836247.
6. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, m.fl. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. augusti 2013;12(8):822–38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8 PubMed PMID: 23867200; PubMed Central PMCID: PMC3714437.
7. Sveriges regioner i samverkan: Nationellt system för kunskapsstyrning. Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp kognitiv svikt vid misstänkt demenssjukdom [Internet]. 2021 [citerad 09 april 2026]. Tillgänglig vid: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://d2flujgsl7escs.cloudfront.net/external/Vardforlopp_Kognitiv_svikt_reviderad_version.pdf
8. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, m.fl. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 08 augusti 2020;396(10248):413–46. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6 PubMed PMID: 32738937; PubMed Central PMCID: PMC7392084.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer’s disease and other dementias [Internet]. London; 2008 [citerad 15 april 2026]. Tillgänglig vid: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-alzheimers-disease-and-other-dementias-revision-1_en.pdf
10. Lacy M, Kaemmerer T, Czipri S. Standardized mini-mental state examination scores and verbal memory performance at a memory center: implications for cognitive screening. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. mars 2015;30(2):145–52. doi:10.1177/1533317514539378 PubMed PMID: 24990889; PubMed Central PMCID: PMC10852598.

11. Norris D, Clark MS, Shipley S. The Mental Status Examination. *Am Fam Physician*. 15 oktober 2016;94(8):635–41. PubMed PMID: 27929229.
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, m.fl. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. april 2005;53(4):695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x PubMed PMID: 15817019.
13. Moses JA. Test review-Comprehensive Trail Making Test (CTMT). *Arch Clin Neuropsychol*. augusti 2004;19(5):703–8. doi:10.1016/j.acn.2004.02.004 PubMed PMID: 15330000.
14. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol*. 2014;5:772. doi:10.3389/fpsyg.2014.00772 PubMed PMID: 25101034; PubMed Central PMCID: PMC4106453.
15. Woods DL, Kishiyama MM, Yund EW, Herron TJ, Edwards B, Poliva O, m.fl. Improving digit span assessment of short-term verbal memory. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(1):101–11. doi:10.1080/13803395.2010.493149 PubMed PMID: 20680884; PubMed Central PMCID: PMC2978794.
16. Wardlaw J.M., Debette S., Jokinen H., De Leeuw F.-E., Pantoni L., Chabriat H., m.fl. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):CXI–CLXII. Located at: Embase; 2011488186. doi:10.1177/23969873211012132
17. Askery H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 2005;8(1):19–32.
18. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 02 oktober 2018;169(7):467–73. doi:10.7326/M18-0850 PubMed PMID: 30178033.
19. Ting SKS, Earnest A, Li H, Hameed S, Chang HM, Chen CLH, m.fl. B vitamins and cognition in subjects with small vessel disease: A Substudy of VITATOPS, a randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci*. 15 augusti 2017;379:124–6. doi:10.1016/j.jns.2017.05.061 PubMed PMID: 28716224.
20. Liu Y., Yu Z., Cai Z., Zhao L., Guo Y., Su X., m.fl. Folic acid supplementation improves cognitive function in participants with cerebral small vessel disease-related cognitive impairment: a randomized controlled trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2026;13(1):100369. Located at: Embase Weekly Updates; 648577604. doi:10.1016/j.tjpad.2025.100369
21. Wang Y., Li G., Lv J., Zhou Y., Ma H. Vitamin E reduces inflammation and improves cognitive disorder and vascular endothelial functions in patients with leukoaraiosis. *Int J Neurosci*. 2023;133(12):1346–54. Located at: Embase; 2017594050. doi:10.1080/00207454.2022.2079505
22. Mah E., Gallagher D., Gao F., Ramirez J., Rabin J.S., Survilla K., m.fl. Frontal white matter hyperintensity burden predicts cognitive response to N-acetylcysteine and exercise in vascular mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2026;161((Mah, Gallagher, Gao, Ramirez, Rabin, Survilla,

Vieira, Chen, Kang, Herrmann, Kiss, Swardfager, Black, Lanctot) Hurvitz Brain Sciences Program, Sunnybrook Research Institute, 2075 Bayview Avenue, Toronto, ON, Canada):39–46. Located at: Embase Weekly Updates; 2042646884. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2026.01.005

23. Blair G.W., Appleton J.P., Flaherty K., Doubal F., Sprigg N., Dooley R., m.fl. Tolerability, safety and intermediary pharmacological effects of cilostazol and isosorbide mononitrate, alone and combined, in patients with lacunar ischaemic stroke: The LACunar Intervention-1 (LACI-1) trial, a randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2019;11((Blair, Doubal, Hamilton, Shi, Stringer, Thrippleton, Wardlaw) Brain Research Imaging Centre, Centre for Clinical Brain Sciences, 57 Little France Crescent, Edinburgh, United Kingdom):34–43. Located at: Embase; 2001862057. doi:10.1016/j.eclinm.2019.04.001
24. Wardlaw J.M., Woodhouse L.J., Mhlanga I.I., Oatey K., Heye A.K., Bamford J., m.fl. Isosorbide Mononitrate and Cilostazol Treatment in Patients With Symptomatic Cerebral Small Vessel Disease: The Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(7):682–92. Located at: Embase; 2025696371. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1526
25. Olmestig J., Mortensen K.N., Thomas M.B., Fagerlund B., Naveed N., Nordling M.M., m.fl. Tadalafil Treatment in Patients With Cerebral Small Vessel Disease: The ETLAS-2 Randomized Clinical Trial. *Stroke*. 2025;((Siebner) Department of Brain and Spinal Cord Injury, Neuroscience Centre, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark). Located at: Embase; 2039765046. doi:10.1161/STROKEAHA.125.051602
26. Ölmestig J, Mortensen KN, Thomas MB, Fagerlund B, Robbins TW, Naveed N, m.fl. Cognitive outcomes after tadalafil treatment in patients with cerebral small vessel disease: ETLAS-2 sub-study. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2025;9:100520. doi:10.1016/j.cccb.2025.100520 PubMed PMID: 41332889; PubMed Central PMCID: PMC12666843.
27. Pauls MM, Fish J, Binnie LR, Benjamin P, Betteridge S, Clarke B, m.fl. Testing the cognitive effects of tadalafil. Neuropsychological secondary outcomes from the PASTIS trial. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2023;5:100187. doi:10.1016/j.cccb.2023.100187 PubMed PMID: 37811523; PubMed Central PMCID: PMC10550803.
28. Lindvall E, Abzhandadze T, Quinn TJ, Sunnerhagen KS, Lundström E. Is the difference real, is the difference relevant: the minimal detectable and clinically important changes in the Montreal Cognitive Assessment. *Cereb Circ Cogn Behav*. 2024;6:100222. doi:10.1016/j.cccb.2024.100222 PubMed PMID: 38745691; PubMed Central PMCID: PMC11090903.
29. Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review. *Alzheimers Dement*. 2024;20(5):3352–63. doi:10.1002/alz.13770 PubMed PMID: 38561021; PubMed Central PMCID: PMC11095473.
30. Wang Z, Zhu W, Xing Y, Jia J, Tang Y. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 10 mars 2022;80(4):931–49. doi:10.1093/nutrit/nuab057 PubMed PMID: 34432056.

31. Gofir A, Wibowo S, Hakimi M, Putera DD, Satriotomo I, Mustofa M. Folic Acid Treatment for Patients with Vascular Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 15 november 2021;25(2):136–43. doi:10.1093/ijnp/pyabo76 PubMed PMID: 34791275; PubMed Central PMCID: PMC8832227.
32. Amin AM, Mostafa H. Vitamin E and cognitive function: A systematic review of clinical evidence. *Nutr Res*. januari 2026;145:66–86. doi:10.1016/j.nutres.2025.11.009 PubMed PMID: 41418497.
33. Cheng X, Ren Q, Zhi J, Chen Q, Luo K, Yu L, m.fl. Effects of cilostazol on cognitive function and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 13 december 2024;103(50):e40668. doi:10.1097/MD.000000000040668 PubMed PMID: 39686486; PubMed Central PMCID: PMC11651509.
34. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. augusti 2016;21(4):125–7. doi:10.1136/ebmed-2016-110401 PubMed PMID: 27339128; PubMed Central PMCID: PMC4975798.
35. Wang Y, Meng R, Song H, Liu G, Hua Y, Cui D, m.fl. Remote Ischemic Conditioning May Improve Outcomes of Patients With Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke*. november 2017;48(11):3064–72. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017691 PubMed PMID: 29042490.
36. Dahlgren C, Geary L, Hasselström J, Rehnberg C, Schenck-Gustafsson K, Wändell P, m.fl. Recording a diagnosis of stroke, transient ischaemic attack or myocardial infarction in primary healthcare and the association with dispensation of secondary preventive medication: a registry-based prospective cohort study. *BMJ Open*. 21 september 2017;7(9):e015723. doi:10.1136/bmjopen-2016-015723 PubMed PMID: 28939569; PubMed Central PMCID: PMC5623465.
37. Shi Y, Wardlaw JM. LACunar Intervention Trial 3 (LACI-3): efficacy and safety of cilostazol and isosorbide mononitrate to prevent adverse outcomes in small vessel (lacunar) ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2025;10(2 suppl):Abstract.
38. Bath P.M., Phan E.P., Clay G., Dawson J., Malhotra P., Howard R., m.fl. Developing treatments for cerebral small vessel disease: a scoping review of licensed interventions for potential repurposing. *F1000 Res*. 2025;13((Bath, Clay) Stroke Trials Unit, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom):1546. Located at: Embase; 2039520970. doi:10.12688/f1000research.157890.2