

Rivastigmine tegen herbelevingen en remslaapstoornissen bij een oudere patiënte

P.L.J. Dautzenberg, L. Breuning

Samenvatting Een 61-jarige vrouw bezocht al enige tijd de polikliniek Geriatrie, aanvankelijk met geheugenklachten en paniekaanvallen bij vermeende schizofrenie. Gedurende de behandeling werd de diagnose schizofrenie verworpen en konden psychofarmaca voor een groot gedeelte worden afgebouwd, waardoor de cognitieve functies verbeterden. Uiteindelijk resteerden herbelevingen van incest, doorgemaakt in de jeugd, samen met remslaapstoornissen. Zowel de herbelevingen als de remslaapproblemen reageerden goed op rivastigmine. In de literatuur is rivastigminegebruik voor de behandeling van remslaapproblemen bekend, maar het is nog nooit eerder beschreven dat onder behandeling met rivastigmine herbelevingen verdwijnen.

Het is bekend dat slachtoffers van seksueel misbruik psychiatrische stoornissen kunnen vertonen op jonge en op latere leeftijd (Chen e.a. 2010; Hébert e.a. 2017). Een overzichtsartikel van 37 onderzoeken met in totaal ruim 3,1 miljoen deelnemers laat zien dat seksueel misbruik in de jeugd op latere leeftijd een grotere kans geeft op een breed spectrum van psychiatrische stoornissen, zoals angststoornis (OR: 3,09 (95%-BI): 2,43-3,94), depressie (OR: 2,66 (2,14-3,30)), eetstoornis (OR: 2,72 (2,04-3,63)), posttraumatische stressstoornis (OR: 2,34 (1,59-3,43)), slaapstoornis (OR: 16,17 (2,06-126,76)) en suïcidepogingen (OR: 4,14 (2,98-5,76)) (Chen e.a. 2010). Daarnaast zijn ook dissociatie en alcohol- en medicatiemisbruik beschreven (Rivera-Vélez e.a. 2014; Hébert e.a. 2017) en somatisch pijnklachten (Rajan e.a. 2017). Het optreden van slaapproblemen bij slachtoffers van seksueel misbruik is op jonge leeftijd gerelateerd aan kenmerken van het slachtoffer, zoals de duur van het seksueel misbruik en aan kenmerken van de ouders, zoals mate van 'distress' van de ouders (Hébert e.a. 2017). Het optreden van slaapproblemen bij slachtoffers van seksueel misbruik op oudere leeftijd lijkt mede afhankelijk te zijn van het optreden van nachtmerries waarin het seksueel misbruik herbeleefd wordt (Coelho e.a. 2013). Anticipatieangst voor de nachtmerries kan leiden tot inslaapproblemen terwijl hyperarousal door de nachtmerries kan zorgen voor doorslaapproblemen. Slaaponderzoek toont aan dat slachtoffers van seksueel misbruik onder andere een afgenomen remslaap en een

afgenomen totale slaapduur hebben (Collado-Corona e.a. 2005).

Wij beschrijven een oudere patiënte met een complex symptomenbeeld bij wie, na medicatiesanering en behandeling van spanningsaanvallen, remslaapproblemen met herbelevingen resteerden, die goed reageerden op rivastigmine.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 55-jarige vrouw, werd gezien op de geheugenpolikliniek van de afdeling geriatrie. Zij werd verwezen door de huisarts in verband met geheugenklachten.

De medische voorgeschiedenis vermeldde congenitale blindheid en vermeende epilepsie in de jeugd. De diagnose epilepsie was niet bevestigd door een neuroloog; 27 gemaakte eeg's lieten geen epileptiforme activiteit zien. Neurologen duidden de aanvallen als 'spanningsaanvallen'. De voorgeschiedenis vermeldde incest op jonge leeftijd en schizofrenie. Het was onduidelijk hoe de diagnose schizofrenie gesteld was, maar heteroanamnestisch werd duidelijk dat het optreden van akoestische hallucinaties daartoe had bijgedragen. Patiënte herkende in deze hallucinaties de stem van haar opa, die de incestdader was geweest. Middels geriatrisch onderzoek, uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, beeldvormend onderzoek en aanvullend laboratorium-

AUTEURS

Paul Dautzenberg, klinisch geriater, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

Laura Breuning, ouderenpsychiater, Reinier van Arkel, 's-Hertogenbosch.

Correspondentieadres

Dr. Paul Dautzenberg, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Henry Dunantstraat 1, 5223 GV 's-Hertogenbosch.

E-mail: p.dautzenberg@jzbz.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-7-2020.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(1):70-73.

onderzoek kon geen neurodegeneratieve aandoening aangetoond worden.

Patiënte bleef klagen over kortdurende spanningsaanvallen en periodieke akoestische hallucinaties, ondanks 250 mg quetiapine, 2 dd 150 mg lamotrigine en 2 dd 0,1 mg clonidine. Het beloop van de aanvallen kon patiënte niet echt vertellen. De aanvallen traden altijd op als patiënte in een stoel zat of in bed lag. Patiënte bemerkte als prodroom tintelingen in de handen en omstanders hoorden een keelgeluid. Aanvallen duurden enkele seconden.

Na de start van 20 mg citalopram namen de aanvallen duidelijk in frequentie af. Er werd voorzichtig gestart met afbouw van quetiapine (iedere 2 maanden 25 mg minder) bij twijfel over de noodzaak hiervan.

Na ruim 1 jaar kwam patiënte terug op de polikliniek Geriatrie. Aanvankelijk was het afbouwen van medicatie zonder problemen verlopen, maar sinds kort waren de spanningsaanvallen toegenomen in frequentie en in duur; ze duurden nu minuten en traden op tijdens stress of drukte.

Toevoegen van alprazolam deed de frequentie en duur afnemen. Naast de toegenomen spanningsaanvallen traden akoestische hallucinaties nu dagelijks op, maar deze waren vriendelijk van toon, zonder dat patiënte hier haar opa in herkende. De quetiapine kon nadien probleemloos worden afgebouwd. Subjectief voelde patiënte zich minder suf en gelukkiger. Ook haar directe omgeving vond haar duidelijk actiever.

Vier jaar na het eerste poliklinische contact kwam patiënte wederom op de poli Geriatrie, ditmaal in verband met een aantal valincidenten. Bij een initieel lage bloeddruk met een orthostatische component en orthostatische klachten werd gestart met het afbouwen van clonidine, 0,025 mg per week. De orthostatische klachten verdwenen, de bloeddruk steeg, maar sindsdien had zij iedere nacht nachtmerries met herbeleving van haar incestverleden, recidief van de boosaardige akoestische hallucinaties met de stem van de incestdader en ook remslaapproblemen in de vorm van praten in haar slaap.

Gelet op het valgevaar en het in het verleden suf zijn op quetiapine startten we met 2 dd 1,5 mg rivastigmine, om 17 en 22 uur, om de remslaapproblemen te behandelen. Vier weken later meldde patiënte dat de hallucinaties en nachtmerries verdwenen waren en dat zij ook geen paniekaanvallen meer had gehad. Dit beeld was vier maanden later onveranderd.

BESPREKING

In deze gevalsbeschrijving is er een complex symptomenbeeld, bestaande uit congenitale blindheid, incest, vermeende schizofrenie, iatrogene sufheid, waardoor geheugenklachten optraden, akoestische hallucinaties, herbeleving van incest, paniekaanvallen en mogelijk dissociatieve aanvallen. Naast behandeling van de spanningsaanvallen heeft de behandeling vooral bestaan uit afbouw van medicatie. Na medicatieafbouw resteren remslaapproblemen met herbelevingen, goed reagerend op rivastigmine.

Retrospectief is bij deze casus sprake van onjuiste diagnostiek die tot een inadequate behandeling en polyfarmacie heeft geleid. Het symptoomcomplex kan heel goed passen bij een posttraumatische stressstoornis (PTSS). Akoestische hallucinaties komen veelvuldig voor bij PTSS en ook de dissociatieve momenten kunnen passen bij PTSS. Daarnaast zijn er duidelijke herbelevingen in de vorm van nachtmerries en is er sprake van een verhoogde arousal (Steine e.a. 2017).

In deze casus is veel te laat gestart met medicatiesanering. Pas als er complicaties ontstaan (geheugenklachten en vallen), wordt met medicatiesanering gestart. De in jaren uitgevoerde sanering middels een intensieve samenwerking tussen geriater en psychiater resulteert tot twee maal toe in afname van psychiatrische symptomen, maar leidt niet tot herstel. Uiteindelijk zorgt de offlabelbehandeling (buiten het registratiegebied) met rivastigmine (naast citalopram) wel voor algeheel herstel van de psychiatrische symptomen.

Literatuuronderzoek

We doorzochten de wetenschappelijke literatuur via PubMed met de volgende zoektermen: 're-experience', 'sexual abuse', 'rivastigmine', 'medical treatment', 'nightmare' and 'REM sleep behavioral disorder', 'post traumatic stress disorder'. Naast artikelen over psychotherapie vonden we alleen een vergelijkend onderzoek uit 2006 waarbij diverse antidepressiva werden onderzocht bij slachtoffers van een aardbeving (Önder e.a. 2006), een review over profylactische medicatie, onder andere hydrocortison en propranolol, bij te verwachten PTSS (Roque 2015) en twee publicaties over het toevoegen van rivastigmine aan standaard-PTSS-behandeling (Bordbar & Talaei 2013; Ardani e.a. 2017). We vonden geen publicatie over de behandeling van herbelevingen en rivastigmine.

Slaapproblemen en nachtmerries

In de algemene populatie is de prevalentie van nachtmerries ongeveer 5%, oplopend tot 30% bij psychiatrische patiënten (Blaskovich e.a. 2019). Slaapproblemen en nachtmerries zijn een van de kernsymptomen van PTSS, veroorzaakt door een ontregeling van slaappatroon en bewustzijn. Nachtmerries blijken voornamelijk (maar niet exclusief) op te treden tijdens de remslaap. Polysomnografisch onderzoek laat wisselende resultaten zien bij het optreden van nachtmerries met wisselende eeg-profielen (Blaskovich e.a. 2019).

Nachtmerries na een trauma vallen tegenwoordig onder de term *trauma associated sleep disorder* (TASD) (Brock e.a. 2019). Een van de opvallendste symptomen van TASD is het optreden van vaak vocaliserende geweldadige uitlatingen zoals vloeken en schreeuwen, in de literatuur ook wel *disruptive nocturnal behavior* (DNB) genoemd. Nachtmerries bij TASD blijken vaak gepaard te gaan met autonome hyperactiviteit met onder andere versnelde frequentie van hartslag en ademhaling.

In de NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (2014) en in de richtlijn slaapproblemen bij acuut opgenomen ouderen (NIV 2015) wordt geen aandacht geschonken aan remslaapproblemen. Er is enige evidentie voor het gebruik van rivastigmine bij remslaapstoornissen bij de ziekte van Parkinson (Rodrigues e.a. 2016). De multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson (Bloem e.a. 2010) heeft wel aandacht voor remslaapproblemen, maar geeft voor de behandeling het advies om contact te leggen met een slaapcentrum.

Clonidine wordt beschreven als mogelijk effectief middel bij herbelevingen bij kinderen en jongvolwassenen. (Strawn e.a. 2018). Onduidelijk is of onze patiënte de clonidine voor deze indicatie voorgeschreven heeft gekregen, maar de nachtmerries keerden terug na staken ervan.

Zopiclon, zolpidem, mirtazapine of trazodon staan in de multidisciplinaire richtlijn angststoornissen als eerstekeusmiddelen bij slaapstoornissen bij PTSS (van Balkom e.a. 2013). Echter, onze patiënte meldde zich op de

polikliniek vanwege vallen en deze middelen zouden het risico op vallen zeker doen toenemen.

Rivastigmine bij slaapproblemen en herbelevingen

Rivastigmine is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van de ziekte van Alzheimer en dementie bij de ziekte van Parkinson. Dit middel blokkeert de heropname van zowel acetylcholinesterase alsook butyrylcholinesterase zodat in de synapspleet de concentratie van de neurotransmitter acetylcholine toeneemt. Bij neurodegeneratieve aandoeningen waarbij een tekort aan acetylcholine een rol speelt, is een positief effect van rivastigmine aangetoond op cognitieve functies. Bij dementie bij de ziekte van Parkinson is een positief effect van rivastigmine aangetoond op hallucinaties en wanen (Kandiah e.a. 2017).

PTSS vertoont op een aantal punten overeenkomsten met de ziekte van Alzheimer. Beeldvorming laat zien dat bij zowel PTSS als de ziekte van Alzheimer atrofie van de hippocampus kan optreden (Shin e.a. 2006). Zowel bij PTSS als bij de ziekte van Alzheimer is er sprake van acetylcholinetekort in de hersenen (Lin e.a. 2016). Toevoegen van rivastigmine aan de behandeling bij 36 mannen met chronische PTSS, gerelateerd aan oorlogshandelingen, laat echter geen positief effect zien (Ardani e.a. 2017), ondanks gevalsbeschrijvingen waarbij dit positief effect wel is beschreven (Bordbar & Talaei 2013). Bij beide onderzoeken is het wel of niet optreden van remslaapproblemen niet beschreven.

Een overzichtartikel van 10 studies bij remslaapproblemen bij in totaal 338 patiënten met de ziekte van Parkinson noemen Rodrigues e.a. (2016) onder andere rivastigmine als een middel dat geprobeerd kan worden; dit effect is echter niet goed aangetoond in een gerandomiseerde studie. Een overzichtartikel naar remslaapproblemen komt tot eenzelfde conclusie (Jung & St. Louis 2016): sterk bewijs voor het effect van rivastigmine bij remslaapproblemen ontbreekt. Een systematische review over offlabelgebruik van rivastigmine bij autismespectrumstoornissen toont een toename van de lengte van de remslaap aan bij deze populatie (Rossignol & Frye 2014).

Volgens experts is rivastigmine succesvol bij remslaapproblemen, onder anderen bij patiënten met ziekte van Parkinson, Lewy-bodydementie en slaapwandelen. We zien deze mening bevestigd in onze dagelijkse praktijk. Dat rivastigmine ook een positief effect kan hebben op herbeleving was ons tot nu toe onbekend. Staken van de rivastigmine bij onze patiënte kan meer bewijs geven voor het positieve effect van rivastigmine bij herbelevingen. Om begrijpelijke redenen voelde patiënte daar niets voor.

CONCLUSIE

Indien slaapproblemen bij een patiënt bij wie men PTSS vermoedt, gepaard gaan met remslaapproblemen, kan het een overweging zijn juist deze remslaapsymptomen te behandelen met rivastigmine. Tevens is het van belang om bij de behandeling van een dergelijke complexe symptoompresentatie bij kwetsbare oudere psychiatrische patiënten een samenwerking tussen geriater en psychiater te overwegen. De ervaringen van de geriater met de behandeling van remslaapproblemen bij diverse op hogere leeftijd vaker voorkomende aandoeningen sloten in onze casus naadloos aan op de vaardigheden van de psychiater voor de behandeling van herbeleving van seksueel misbruik vele jaren jaar geleden.

LITERATUUR

- Ardani AR, Hosseini G, Bordar MRF, Talaei A, Toroghi HM. Effect of rivastigmine augmentation in treatment of male patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 54-60.
- Balkom ALJM van, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Bockting CLH, Spijker J, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis. Utrecht: Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Blaskovich B, Reichardt R, Gombos F, Spoormaker VI, Simor P. Cortical hyperarousal in NREM sleep normalizes from pre- to post- REM periods in individuals with frequent nightmares. *Sleep* 2020; 43: zsz201.
- Bloem BR, van Laar T, Keus SHJ, de Beer H, Poot E, Buskens E, e.a. Multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2010.
- Bordbar MRF, Talaei. Rivastigmine as an effective add-on to standard treatment of veterans with chronic posttraumatic stress disorder: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 706-9.
- Brock MS, Powell TA, Creamer JL, Moore BA, Mysliwiec V. Trauma associated sleep disorder: clinical developments 5 years after discovery. *Current Psychiatry Rep* 2019; 21: 80.
- Chen LP, Murad MH, Paras ML, Colbenson KM, Sattler AL, Goranson EN, e.a. Sexual abuse and lifetime diagnosis on psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 618-29.
- Coelho GA, Rodrigues E, Andersen ML, Tufik S, Hachul H. Psychotherapy improved the sleep quality in a patient who was a victim of child sexual abuse: a case report. *J Sex Med* 2013; 10: 3146-50.
- Collado-Corona MA, Leredo-Abdalá A, Serrano-Morales JL, Shkurovich-Bialik, Shkurovich-Zaslavsky M, Arch-Tirado E. Sleep alterations in childhood victims of sexual and physical abuse. *Cir* 2005; 73: 297-301.
- Hébert M, Langevin R, Guidi E, Bernard-Bonnin AC, Allard-Dansereau C. Sleep problems and dissociation in preschool victims of sexual abuse. *J Trauma Dissociation* 2017; 18: 507-21.
- Jung Y, St. Louis EK. Treatment of REM sleep behavior disorder. *Curr Treatm Options Neurology* 2016; 18: 50.
- Kandiah N, Pai M-C, Senanarong V, Looi I, Ampil E, Park KW, e.a. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. *Clin Interv Aging* 2017; 18: 697-707.
- Lin T, Simchovitz A, Shenhar-Tsarfaty S, Vaisvaser S, Admon R, Hanin G, e.a. Intensified vmPFC surveillance over PTSS under perturbed microRNA-608/AChE interaction. *Transl Psychiatry* 2016; 6: 3801.
- NHG. NHG-standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen (2de herz.). Utrecht: NHG; 2014.
- NIV. Evidence-based richtlijn nieuwe of verergerende slaapproblemen bij acuut opgenomen ouderen in het ziekenhuis of verpleeghuis. Utrecht: NIV; 2015.
- Önder E, Tural Ü, Aker T. A comparative study of fluoxetine, moclobemide, and tianeptine in the treatment of posttraumatic stress disorder following an earthquake. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 174-9.
- Rajan G, Ljunggren G, Wändell P, Wahlström L, Svedin C-G, Carlsson AC. Diagnoses of sexual abuse and their common registered comorbidities in the total population of Stockholm. *J Epidemiol Community Health* 2017; 71: 592-8.
- Rivera-Vélez GM, González-Viruet M, Martínez-Taboas A, Pérez-Mojica D. Post-traumatic Stress disorder, dissociation, and neuropsychological performance in Latina victims of childhood sexual abuse. *J Child Sex Abus* 2014; 23: 55-73.
- Rodrigues TM, Caldas AC, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorder in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27: 25-34.
- Roque AP. Pharmacotherapy as prophylactic treatment of post-traumatic stress disorder: a review of the literature. *Issues Ment Health Nurs* 2015; 36: 740-51.
- Rossignol DA, Frye RE. The use of medications approved for Alzheimer's disease in autism spectrum disorder: a systematic review. *Front Pediatr* 2014; 22: 87.
- Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex and hippocampal function in PTSD. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1071: 67-79.
- Steine IM, Winje D, Krystal JH, Bjorvatn B, Milde AM, Gronli J, e.a. Cumulative childhood maltreatment and its dose-response relation with adult symptomatology: findings in a sample of adult survivors of sexual abuse. *Child Abuse Negl* 2017; 65: 99-111.
- Strawn JR, Geraciotti L, Radjdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adults and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1057-70.