

Clozapine en levodopa als behandeling van persisterende visuele hallucinaties en motorische symptomen bij dementie met lewylichaampjes

A. ARCHIE, P. PERSOONS, M. VANDENBULCKE

SAMENVATTING Visuele hallucinaties (VH) zijn vaak moeilijk te behandelen bij dementie met lewylichaampjes (DLB). We beschrijven het gebruik van de combinatie clozapine en levodopa ter behandeling van persisterende VH en motorische symptomen bij een patiënt met DLB en sterk verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)4, 287-291]

TREFWOORDEN clozapine, dementie met lewylichaampjes, levodopa

Dementie met lewylichaampjes (DLB) wordt steeds vaker herkend in de klinische praktijk. DLB is de op één na meest voorkomende neurodegeneratieve vorm van dementie en komt voor bij 15 tot 20% van alle patiënten met dementie (McKeith e.a. 1996).

Criteria voor de klinische classificatie van DLB werden opgesteld door McKeith e.a. (2005). Kernsymptomen zijn: gradueel toenemende cognitieve problemen, extrapiramidale verschijnselen (EPS), wisselende verwardheid en visuele hallucinaties (VH). Bijkomende kenmerken die de diagnose ondersteunen, zijn: verhoogde valneiging, syncope, wanen en overgevoeligheid voor antipsychotica waarbij blokkeren van de D₂-receptoren kan leiden tot acuut ontstaan of toenemen van EPS en bewustzijnsverlaging (Swanberg & Cummings 2002). Daarnaast komt bij DLB vaak de met de droomslaap gerelateerde gedragsstoornis voor; dit is een vorm van parasomnie met motorische activiteit die zich voordoet tijdens de droomslaap (Boeve e.a. 2001).

Pathofysiologisch wordt de ziekte gekenmerkt door verminderde dopaminerge activiteit

ter hoogte van de basale ganglia en gedaalde hersenactiviteit ter hoogte van de visuele cortex (McKeith e.a. 2007).

De behandeling van de neuropsychiatrische symptomen bij DLB en in het bijzonder van de VH die voornamelijk bestaan uit complexe, gedetailleerde beelden die angst of onrust kunnen veroorzaken (McKeith e.a. 2004), vormt een uitdaging. Het is een zoektocht naar een evenwicht tussen het verminderen van de psychotische symptomen door inwerking op de mesolimbische D₂-receptoren, zonder hierbij een toename van parkinsonisme te veroorzaken door inwerking op de nigrostriatale D₂-receptoren.

In dit artikel beschrijven wij het farmacologisch beleid bij een patiënt met DLB met moeilijk te controleren VH. Bij deze patiënt werd een aanvaardbaar evenwicht bereikt met een combinatie-therapie van clozapine en levodopa. Aan de hand van deze casus bespreken wij richtlijnen voor de farmacologische behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij DLB; ook gaan we in op literatuurgegevens over de combinatiebehandeling van clozapine en levodopa.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 77-jarige patiënt, werd verwezen voor opname wegens toegenomen verwardheid, VH en parkinsonisme. Hij was al 2 jaar onder controle nadat DLB bij hem gediagnosticeerd was.

Het ziektebeeld werd destijds gekenmerkt door EPS (verminderde mimische expressie, verminderde synkinesieën, lichte tandradrigiditeit), toegenomen valneiging, VH en cognitieve problemen. Neuropsychologisch onderzoek toonde een aantasting van het episodisch geheugen met gestoorde uitgestelde oproeping ('Auditory Verbal Learning Test') evenals een aantasting van de aandachtsfunctie en het executieve functioneren welke getest werden met een 'Digit Span', 'Stroop-test' en 'Trail Making Test'. Behandeling met rivastigminepleisters werd opgestart, maar wegens bijwerkingen (maagklachten en vermagering) werden de pleisters slechts een aantal weken gebruikt. Omdat aanhoudende VH (met vreemde, dreigende personen) angst en onrust veroorzaakten, werd behandeling met quetiapine opgestart en de dosering werd verhoogd tot 200 mg per dag. De droomslaapgerelateerde gedragsstoornis werd behandeld met clonazepam 1,5 mg.

Bij aanmelding was er sinds 3 weken een toename van de DLB-symptomen. Patiënt was verward, had VH van monsters en ratten en vertoonde EPS in de vorm van hypomimische gelaatsexpressie, bradykinesie, rusttremor, bilaterale tandradrigiditeit en verminderde synkinesieën.

Een onderliggende metabole of infectieuze oorzaak kon met bloedanalyse en urineonderzoek uitgesloten worden; een computertomografiescan van de hersenen toonde geen bijzonderheden.

Bij opname op de ouderenpsychiatrische afdeling kreeg patiënt dagelijks 200 mg quetiapine, 1,5 mg clonazepam, 20 mg simvastatine en 5 mg perindopril. Rivastigmine werd herstart, zonder effect op de neuropsychiatrische symptomen. Een verhoging van de dosis quetiapine had onvoldoende invloed op de beangstigende VH. Daarom werd quetiapine afgebouwd en clozapine opgestart en geleidelijk verhoogd tot 75 mg per dag. Het

verloop van de neuropsychiatrische symptomen werd gevolgd met de 'Neuropsychiatric Inventory'-vragenlijst (de Jonghe e.a. 2003). Wegens de persisterende EPS werden een lage dosis levodopa 100 mg en benserazide 25 mg aan de medicatie toegevoegd. Met een parkinsondagboek werden EPS gevolgd; een positieve respons was merkbaar. VH bleven aanwezig, maar in beperktere mate en ze leidden niet langer tot angst en irritatie.

BESPREKING

De door ons beschreven patiënt met DLB werd opgenomen wegens een toename van VH gepaard gaande met angst en onrust leidend tot verbale en dreigende fysieke agressie. Uiteindelijk leidde de combinatie van clozapine en levodopa tot een aanvaardbaar evenwicht tussen neuropsychiatrische en motorische symptomen.

Met behulp van Medline verrichtten wij een literatuuronderzoek, beperkt tot de Engelstalige tijdschriften. Er werd gezocht naar artikelen over de behandeling van de neuropsychiatrische symptomen bij DLB. Vervolgens combineerden we de MeSH-termen 'LBD' met enerzijds 'levodopa' en anderzijds 'clozapine', hetgeen 23 en 9 artikelen opleverde. Een combinatie van de 3 termen leverde slechts 2 artikelen. Als aanvulling maakten we gebruik van referenties in de geselecteerde artikelen.

Behandeling psychotische symptomen

Mollenhauer e.a. (2010) beschreven het belang van een systematische farmacotherapeutische benadering van psychotische symptomen bij DLB en parkinsondementie (PD). Eerst moet men mogelijke onderliggende behandelbare oorzaken nagaan, zoals infectie, dehydratie en elektrolytenstoornissen. In tweede instantie moet men recente medicatiewijzigingen evalueren, met bijzondere aandacht voor anticholinerge en dopaminerge eigenschappen van de medicatie. Als psychotische symptomen voortbestaan, adviseren zij het opstarten van een acetylcholinesteraseremmer

(AChE-remmer). De aanwezigheid van VH kan samenhangen met een groter tekort aan corticaal acetylcholine (Ballard e.a. 2000); VH zouden een goede respons op cholinerge medicatie voorspellen (McKeith e.a. 2004).

In een recent cochrane-overzichtsartikel (Rolinski e.a. 2012) werden doeltreffendheid, veiligheid en tolerantie van AChE-remmers geëvalueerd; hierin vindt men beperkte evidentie voor het gebruik van deze middelen bij DLB.

Indien de VH persisteren ondanks de behandeling met AChE-remmers en bovendien problematisch zijn voor patiënt of omgeving, is het aanbevolen behandeling met een atypisch antipsychoticum op te starten. De verhoogde gevoeligheid of intolerantie voor klassieke antipsychotica bij DLB werd herhaaldelijk beschreven (McKeith e.a. 1992). Volgens Mollenhauer e.a. (2010) geniet quetiapine hierbij de voorkeur, gevolgd door clozapine. Daarbij verwijzen zij naar een vergelijkende studie van Morgante e.a. (2004). Deze auteurs behandelden 2 groepen patiënten met PD met enerzijds quetiapine en anderzijds clozapine; beide groepen ondervonden een verbetering van psychotische symptomen zonder toename van EPS.

Literatuurgegevens over het gebruik van antipsychotica bij DLB zijn beperkt tot gevalbeschrijvingen, retrospectieve studies en post-hocanalyses waarin het gebruik van de atypische antipsychotica clozapine, risperidon, olanzapine en quetiapine beschreven wordt.

Een kleine open-labelstudie over het gebruik van quetiapine bij DLB toont bij de helft van de patiënten een significante vermindering van psychotische symptomen en agitatie. Verschillende patiënten moesten echter de behandeling onderbreken ten gevolge van somnolentie of orthostatistische hypotensie (Takahashi e.a. 2003).

In een placebogecontroleerde studie (Pollak e.a. 2004) veroorzaakte clozapine een significante verbetering van psychotische symptomen; zonder toename van parkinsonisme of verslechtering van cognitief functioneren. Het is belangrijk te starten met een lage dosis (6,25 mg of 12,5 mg) clozapine.

Gezien het risico op agranulocytose is regelmatige bloedcontrole essentieel (Gareri e.a. 2008).

Behandeling parkinsonisme

Parkinsonisme doet zich voor bij 65 tot 80% van de patiënten met DLB tijdens het ziekteverloop (Molloy e.a. 2005). Het gebruik van dopaminerge medicatie bij DLB is momenteel beperkt door het risico op toename van psychotische symptomen (Goldman e.a. 2008). Resultaten van studies waarbij het effect van levodopa wordt gemeten op motorische symptomen bij DLB, tonen een variatie in positieve respons van 36 tot 75% (Lucetti e.a. 2010). Aangezien het hier een off-labelgebruik van levodopa betreft, bespraken wij met de familie van onze patiënt uitgebreid mogelijke voor- en nadelen van deze farmacologische interventie.

In de literatuur vonden we één gevalbeschrijving terug waarbij levodopa werd toegevoegd aan een behandeling met clozapine bij DLB. Majic e.a. (2010) beschreven het gebruik van clozapine (200 mg/dag) waarbij neuropsychiatrische symptomen verbeterden, gecombineerd met levodopa om motorische symptomen te minimaliseren. Ze illustreerden hiermee de verhoogde gevoeligheid aan antipsychotica bij DLB waarbij levodopa kan gebruikt worden om motorische symptomen te verminderen.

CONCLUSIE

De behandeling van DLB is een uitdaging. Voor gebruik van AChE-remmers bij de behandeling van zowel cognitieve als neuropsychiatrische symptomen bestaat tot op heden slechts beperkte evidentie. Sommige patiënten blijven ondanks behandeling met AChE-remmers last houden van hinderlijke psychiatrische symptomen of gedragsproblemen.

Overgevoeligheid voor antipsychotica is een probleem dat vaak voorkomt bij patiënten met DLB. Het is belangrijk met lage doses te werken en voor- en nadelen van behandeling tegen elkaar af

te wegen. Het is aanbevolen patiënten met DLB alleen dan te behandelen met een atypisch anti-psychoticum indien psychotische symptomen problematisch zijn voor patiënt of zorgdragers. Quetiapine wordt als eerste keuze antipsychoticum aangeraden, gevolgd door clozapine. De toevoeging van levodopa aan de behandeling ter vermindering van motorische invaliderende symptomen zou een meerwaarde kunnen zijn, maar moet verder onderzocht worden gezien mogelijke nadelen.

LITERATUUR

- Aarsland D, Ballard C, Lasen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 528-36.
- Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I, e.a. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000; 48: 868-76.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16: 622-30.
- Gareri P, De Fazio P, Russo E, Marigliano N, De Fazio S, De Sarro G. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 525-38.
- Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M, Sanfilippo M, Stebbins GT. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2008; 23: 2248-50.
- Jonghe JF de, Kat MG, Kalisvaart CJ. De Neuropsychiatrische Vragenlijst-Questionnaire. *TGG* 2003; 34: 74-7.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, e.a. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
- McKeith IG, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992; 305: 673.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, e.a. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy Bodies: report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24.
- McKeith IG, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, e.a. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004; 3: 19-28.
- McKeith IG, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boonij J, Darcourt J, e.a. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy Bodies: a phase III, multicenter study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 305-13.
- Lucetti C, Logi C, Del Poggio P, Berti C, Ceravolo R, Baldacci F, e.a. Levodopa response in dementia with lewy bodies; a 1-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 522-6.
- Majic T, Mell T, Heinz A, Rapp MA. Adjunct treatment with levodopa in a patient with dementia with Lewy bodies, delusions and severe neuroleptic hypersensitivity syndrome: case report. *Int Psychoger* 2010; 22: 4, 678-9.
- Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C. Lewy body and Parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 684-91.
- Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy Bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1200-1203.
- Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, e.a. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 689-95.
- Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD006504.
- Swanberg MM, Cummings JL. Benefit-risk considerations in the treatment of dementia with Lewy Bodies. *Drug Safety* 2002; 25: 511-23.
- Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 549-53.

AUTEURS

AAGJE ARCHIE, arts in opleiding tot psychiater, UZ Leuven.

PHILIPPE PERSOONS, ouderenpsychiater, Dienst Ouderenpsychiatrie, UPC KU Leuven.

MATHIEU VANDENBULCKE, hoofddocent Ouderenpsychiatrie, Dienst Ouderenpsychiatrie, UPC KU Leuven.

Correspondentieadres: Aagje Archie, UZ Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, België.

E-mail: aagje.archie@uzleuven.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-10-2012.

SUMMARY

The use of clozapine and levodopa for the treatment of persistent visual hallucinations and parkinsonism in Lewy body dementia – A. Archie, P. Persoons, M. Vandenbulcke – *Visual hallucinations (VH) are sometimes difficult to treat in patients with Lewy body dementia (LBD). We describe the concurrent use of clozapine and levodopa for the treatment of persistent VH and parkinsonism in a patient with LBD and severely increased sensitivity to antipsychotics.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)4, 287-291]

KEY WORDS clozapine, levodopa, Lewy body dementia