

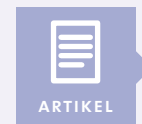
Vroegtijdig gebruik van memantine bij dementie met lewylichaampjes

H. VANHAUTE, P. PERSOONS

SAMENVATTING Dementie met lewylichaampjes (DLB) is een uitgebreide neurocognitieve stoornis (NCS) die veel voorkomt en moeilijk behandelbaar is. Memantine kan een bijkomende, vroegtijdige behandelstrategie zijn. Wij beschrijven een 80-jarige patiënt met DLB bij wie memantine een gunstig effect had op de cognitie, de motoriek en de waarnemingsstoornissen. Dit effect ging snel verloren na het stoppen van de behandeling en vertoonde zich opnieuw toen de medicatie hervat werd.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)11, 814-817

TREFWOORDEN dementie met lewylichaampjes, memantine



Dementie met lewylichaampjes (DLB) is een uitgebreide neurocognitieve stoornis (NCS) die samen met dementie door de ziekte van Parkinson (PDD) behoort tot de groep van de lewylichaampjesgerelateerde NCS. Deze groep vormt na de ziekte van Alzheimer (AD) de meest voorkomende oorzaak van laat ontstane NCS, met een aandeel van 20% (Ballard e.a. 2013). De behandeling van gedrags- en psychologische problemen bij DLB (*behavioral and psychological symptoms in dementia*; BPSD) vormt een uitdaging. Gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT's) tonen aan dat cognitieve en neuropsychiatrische symptomen beperkt verbeteren met acetylcholine-esteraseremmers (AChE-remmers) (O'Brien & Burns 2011). Dit effect kan niet aangetoond worden bij alle patiënten en de middelen worden niet altijd goed verdragen (McKeith e.a. 2000). Nieuwe behandelingsstrategieën zijn dan ook aangewezen.

Memantine is een niet-competitieve antagonist van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren die neuroprotectieve eigenschappen heeft door de inhibitie van het excitotoxische effect van glutamaat. Bij patiënten met DLB werd een invloed op de glutaminerge transmissie vastgesteld. Dit suggereert dat een behandeling met memantine voor deze patiëntengroep zinvol zou kunnen zijn (Dalfó e.a. 2004).

In dit artikel onderzoeken wij de effectiviteit van een vroegtijdige behandeling met memantine bij patiënten met DLB aan de hand van een illustratieve casus en de beschikbare, recente literatuurgegevens.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 80-jarige man, wendde zich tot ons na een kortdurende episode van desoriëntatie, motorische onrust en waanachtige misidentificatie van zijn echtgenote. Hij werd eerder gezien op de afdeling Neurologie wegens aandachtsproblemen en lichte geheugenklachten. Op het *Mini Mental State Examination* (MMSE) scoorde patiënt 22/30. Op basis van een neuropsychologisch onderzoek (NPO) en beeldvormend onderzoek werd een vermoedelijke diagnose van DLB gesteld.

Tijdens het eerste consult gedroeg patiënt zich achterdochtig. Na de eerste episode waren er nog visuele hallucinaties geweest. De score op de neuropsychiatrische vragenlijst-questionnaire (NPI-Q) bedroeg 31/96. Er werd besloten om met rivastigminepleisters 4,6 mg/24 uur te starten. Deze werden verhoogd tot een onderhoudsdosis van 9,5 mg/24 uur. Patiënt reageerde initieel gunstig.

Een jaar later escaleerde de problematiek en was dringend een nieuw consult nodig. De cognitieve toestand bleef stabiel, maar de BPSD waren sterk toegenomen met ernstige hallucinaties en paranoïde wanen (NPI-Q-score: 34/96). Tijdens dit consult werd besloten om memantine toe te voegen aan de behandeling. Memantine werd langzaam opgebouwd tot 2 x 10 mg/dag. Deze dosis werd niet goed getolereerd en werd daarom verlaagd naar 2 x 5 mg/dag. Dit had een gunstig effect op de BPSD, met afname van de hallucinaties en wanen (NPI-Q 16/96).

Na enkele maanden kreeg de patiënt olfactorische hallucinaties (hij rook een brandgeur). Omdat er mogelijk een verband was met het opstarten van memantine besloten

we deze volledig af te bouwen, waarna de BPSD onmiddellijk terugkeerden. De patiënt scoorde 55/96 op de NPI-Q. Een herintroductie van memantine bracht de BPSD onder controle en de olfactorische hallucinaties bleven uit. Twee maanden na de herstart bedroeg de NPI-Q 26/96 en de MMSE 24/30.

BESPREKING

Tot augustus 2015 doorzochten wij Medline, Web of Science, Embase en PsycINFO naar studies over het gebruik van memantine in de behandeling van DLB. De Mesh-termen 'memantine' en 'lewy body dementia' werden gecombineerd, hetgeen 43 artikelen opleverde. Twaalf artikelen bleken relevant voor onze onderzoeksvraag. Een zoekopdracht op Web of Science leverde één extra artikel op. De referenties van de artikelen werden nagekeken voor aanvullende bronnen.

In de literatuur vonden we 3 meta-analyses, 2 RCT's, 3 artikelen die voortbouwden op deze RCT's en 6 gevalbeschrijvingen over de effectiviteit van memantine bij DLB.

Meta-analyses

In 3 recent gepubliceerde meta-analyses beschrijven Matsunaga e.a. (2015), Stinton e.a. (2015) en Wang e.a. (2015) een superieur effect van memantine op de globale indruk van de ziekte tegenover placebo, maar niet op het domein van cognitie, gedragsymptomen en algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL). De effectgrootte van de studies waarbij patiënten met DLB en met PDD geïncludeerd werden, was klein (-0,26).

RCT's en hun vervolg

Aarsland e.a. (2009) bestudeerden 72 patiënten met een licht tot matig gevorderde PDD of DLB (MMSE-score ≥ 12), behandeld gedurende 24 weken met memantine 20 mg of placebo. Een behandeling met AchE-remmers was toegestaan. Na 24 weken scoorden patiënten in de memantinegroep significant beter op de klinisch globale indruk van verandering (*Clinician's Global Impression of Change*, CGIC). Het gaat om een matig effect (effectgrootte 0,52). Wanneer men een onderscheid maakt tussen PDD en DLB, was er enkel een significant verschil in de PDD-subgroep. De subgroepen lijken ons te klein om uitspraken te doen over de effectgrootte (40 patiënten in de PDD-groep en 32 in de DLB-groep). Een placebogecontroleerde, prospectieve studie bij 21 patiënten met DLB en 30 met PDD uit de studie van Aarsland e.a. toonde een verbetering van de aandacht en het episodisch geheugen in beide subgroepen onder behandeling met memantine (Wesnes e.a. 2015).

Stubendorff e.a. (2014) volgden gedurende 3 jaar de overleving van een subgroep van 42 patiënten met PDD en DLB uit de RCT van Aarsland e.a. In deze RCT werden 20 patiënten

AUTEURS

HELEEN VANHAUTE, arts in opleiding tot psychiater, UPC KULeuven.

PHILIPPE PERSOONS, psychiater, UPC KULeuven, deeltijds docent, Katholieke Universiteit Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Heleen Vanhoute, UPC KULeuven, campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven.

E-mail: heleen.vanhoute@uzleuven.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-4-2016.

behandeld met memantine en 22 met placebo. De hele groep werd nadien 36 maanden verder behandeld met memantine, niet geblindeerd. Beide groepen werden ingedeeld in patiënten met respons (CGIC 1-3) en zonder respons (CGIC 4-7). Patiënten die reageerden op memantine na de eerste 24 weken bleken na 3 jaar langer te overleven in vergelijking met patiënten die niet reageerden op memantine en met de placebogroep. De auteurs suggereren dat een behandeling met memantine voornamelijk gunstig is in een vroegtijdig stadium. Aangezien het om een onderzoek ging waarbij de blinding was verbroken na een RCT, kan de observatie ook een placebo-effect zijn. In onze casus werd memantine ook vroegtijdig opgestart met gunstig effect op de BPSD en is een placeborespons eveneens niet uit te sluiten. Bovendien is memantine waarschijnlijk een symptomatische behandeling, zonder effect op het verloop van de ziekte.

Emre e.a. (2010) bestudeerden 199 patiënten met licht tot matig gevorderde PDD of DLB (MMSE-score 10-24), behandeld gedurende 24 weken met memantine 20 mg of placebo. Een behandeling met AchE-remmers was niet toegestaan. Na 24 weken werd geen significant verschil vastgesteld in de *Alzheimer's disease cooperative study* (ADCS)-CGIC-score. In de subgroep van patiënten met DLB zag men wel een significant verschil in ADCS-CGIC-score met een verwaarloosbare effectgrootte (-0,02). Mogelijke verklaringen voor het verschil in beide studies zijn het gebruik van AchE-remmers, verschil in doseringsregime en kleine steekproeven. Als secundaire uitkomstmaat werd het verschil in NPI-score onderzocht. De NPI-score van patiënten met DLB behandeld met memantine verbeterde significant meer in vergelijking met die van de placebogroep. Dit nemen we ook waar bij onze patiënt, bij wie we een verbetering van 26 punten op de NPI-Q zagen na herintroductie van memantine.

In een wash-out/open-label extensie van de studie van Aarsland e.a. bestudeerden Johansson e.a. (2011) het heroptreden van symptomen 4 weken na stopzetting van memantine. Patiënten die eerder behandeld werden met memantine vertoonden een sterkere achteruitgang van neuropsychiatrische symptomen in vergelijking met de placebogroep.

Memantine wordt in het algemeen goed getolereerd en leidt niet tot meer afbreken van de behandeling in de behandelde groep in vergelijking met de placebogroep (Aarsland e.a. 2009; Emre e.a. 2010; Wang e.a. 2015). De meest voorkomende bijwerkingen zijn: duizeligheid, hoofdpijn en constipatie. Deze zijn licht van aard.

Gevalsbeschrijvingen

Onze zoekopdracht leverde zes gevalsbeschrijvingen op. De auteurs van deze casussen beschrijven zowel een verbetering (Sabbagh e.a. 2005; Mathys e.a. 2013; Takaya e.a. 2013) als een achteruitgang (Menendez-Gonzalez e.a. 2005; Ridha e.a. 2005; Sabbagh e.a. 2005; Alisky 2007) bij patiënten met DLB behandeld met memantine. Mathys e.a. (2013)

beschrijven, zoals in onze casus, een verbetering van het functioneren en de visuele hallucinaties onder behandeling met memantine, een duidelijke achteruitgang bij stopzetting en opnieuw een stabilisatie na een herintroductie van memantine.

CONCLUSIE

Er is enige evidentie voor een beperkte verbetering van het globale klinische beeld bij DLB na toediening van memantine, hoofdzakelijk vanuit studies waarbij men patiënten in een verder gevorderd stadium van de aandoening onderzocht. In de richtlijn Diagnostiek en behandeling van dementie onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (2014) wordt het gebruik van memantine bij patiënten met DLB niet aanbevolen. Op basis van de recentste literatuur, geïllustreerd door deze casus, lijkt memantine bij individuele patiënten een plaats te hebben in de vroegtijdige, symptomatische behandeling van DLB. Verder onderzoek over het vroegtijdig gebruik van memantine bij DLB is daarom aangewezen.

LITERATUUR

- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, e.a. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 613-8.
- Alisky JM. Memantine-induced decompensation in a patient with lewy body dementia. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 707.
- Ballard C, Aarsland D, Francis P, Corbett A. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging* 2013; 30: 603-11.
- Dalfó E, Albasanz JL, Martin M, Ferrer I. Abnormal metabotropic glutamate receptor expression and signaling in the cerebral cortex in diffuse Lewy body disease is associated with irregular alpha-synuclein/phospholipase C (PLCbeta1) interactions. *Brain Pathol* 2004; 14: 388-98.
- Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, e.a. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 969-77.
- Johansson C, Ballard C, Hansson O, Palmqvist S, Minthon L, Aarsland D, e.a. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label treatment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 206-13.
- Mathys ML, McCarrell J, Sleeper RB, Blaszczyk AT. Visual hallucinations treated with the reinitiation of memantine in a patient with Lewy body dementia. *Ann Pharmacother* 2013; 47: e10.
- Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy Body Disorders: systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 373-83.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, e.a. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-6.
- Menendez-Gonzalez M, Calatayud MT, Blazquez-Menes B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J Alzheimers Dis* 2005; 8: 289-91.
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van dementie. Utrecht: NVKG; 2014.
- O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 997-1019.
- Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005; 65: 481-2.
- Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, Farlow MR. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2005; 7: 285-9.
- Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, e.a. Pharmacological management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 731-742.

- Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, Minthon L, Aarsland D, Londos E. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open*, 2014; 4: e005158.
- Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 135-43.
- Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, Londos E. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 46-54.

SUMMARY

Early use of memantine in the treatment of Lewy body dementia

H. VANHAUTE, P. PERSOONS

Early use of memantine in the treatment of Lewy body dementia (LBD) is a common type of major neurocognitive disorder (NCD), which is difficult to treat. The use of memantine can be an early treatment strategy. This is illustrated by a case of an 80-year-old patient whose cognition, motor skills and perception disorders reacted favourably to treatment with memantine. The beneficial effect, however, was soon lost after the treatment was discontinued, but reappeared after the medication was reintroduced.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)11, 814-817

KEY WORDS Lewy body dementia, memantine