

De medicamenteuze behandeling van de ziekte van Alzheimer

F. R. J. VERHEY

ACHTERGROND Momenteel zijn er geen oorzakelijke behandelmogelijkheden voor de ziekte van Alzheimer beschikbaar. Wel zijn vier middelen geregistreerd voor de symptomatische behandeling van de ziekte, namelijk donepezil, rivastigmine, galantamine en memantine.

DOEL Een systematisch overzicht krijgen van de literatuur over de werkzaamheid en het bijwerkingenprofiel van deze middelen.

METHODE Systematisch literatuuronderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van PubMed, Medline en Cochrane.

RESULTATEN Cholinesteraseremmers en memantine hebben een gunstig effect op cognitie en dagelijks functioneren. Het effect is echter beperkt, en vooral de cholinesteraseremmers veroorzaken nogal eens bijwerkingen.

CONCLUSIE Behandeling met de nieuwe middelen voor de ziekte van Alzheimer vraagt een zorgvuldige en realistische houding. Het voorschrijven van de middelen dient niet geïsoleerd plaats te vinden, maar ingebed te worden in het geheel van psychosociale interventiemogelijkheden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)1, 17-26]

TREFWOORDEN cholinesteraseremmers, farmacotherapie, galantamine, memantine, rivastigmine, ziekte van Alzheimer

Het aantal personen in Nederland met dementie ligt nu op zo'n 175.000 en dit aantal zal toenemen tot 207.000 in 2010 (Gezondheidsraad 2002). De meest frequente oorzaak van dementie is de ziekte van Alzheimer (ongeveer 30-50%, afhankelijk van de leeftijdscategorie), gevolgd door vasculaire dementie (20%) of mengvormen van deze twee (15%-30%). De ziekte van Alzheimer is een langzaam progressieve aandoening. Hoewel de oorzaak niet bekend is, is de laatste jaren het inzicht in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer sterk toegenomen. Op basis daarvan is er een toenemend aantal aanknopingspunten voor behandeling. Sinds de registratie van de cholinesteraseremmer rivastigmine in 1998 bestaan er concrete behandelmogelijkheden.

In dit artikel worden recente inzichten in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer beschreven, gevolgd door een overzicht van de meest relevante ontwikkelingen op het gebied van de huidige farmacotherapeutische mogelijkheden.

PATHOGENESE

De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door neuronenvlies, de vorming van seniele plaques en neurofibrillaire tangles. De oorzaak van de ziekte van Alzheimer is niet bekend. Waarschijnlijk is sprake van een samenloop van verschillende factoren, waaronder veroudering, genetische factoren en omgevingsinvloeden, en neemt een stoornis in de amyloïdehuishouding een cen-

trale plaats in de pathogenese in. Amyloïde is een eiwit dat bij gezonde mensen in oplosbare vorm in de hersenen aanwezig is. Het ontstaat na afsplitsing van de voorloper, het amyloïde precursor proteïne (APP). Afhankelijk van de plaats van afsplitsing in het APP ontstaat een amyloïde van meestal 40 aminozuren, maar soms 42. Dit wordt het bèta-amyloïde of A-bèta-42 genoemd vanwege zijn krakelingachtige (bèta) vorm. Bij de ziekte van Alzheimer blijkt er een onbalans te bestaan tussen productie en verwijdering van A-bèta. Het A-bèta-42 vertoont een grotere neiging tot aggregatie dan het A-bèta-40. Deze neerslagen vormen de voor de ziekte van Alzheimer kenmerkende seniele plaque. In neergeslagen vorm leidt dit amyloïde tot de activatie van microgliacellen en andere ontstekingsreacties in de hersenen. Diverse ontstekingsmediatoren, zoals interleukines en cytokines worden hierbij gevormd. Deze zijn toxisch voor zenuwweefsel, waardoor neuronen hun functie niet meer kunnen uitoefenen, met als uiteindelijk gevolg celdood en dementie. Bij de afsplitsing van het APP spelen verschillende secretasen een rol. Bèta-42-amyloïde wordt vooral door het bèta- en gamma-secretase gevormd.

Voor de vorming van de neurofibrillaire tangles is een ander proces verantwoordelijk, namelijk het teloorgaan van de intracellulair gelegen microtubuli die het cytoskelet vormen. Deze tubuli vormen een complex geheel dat als een soort interne buizenpost dienst doet bij het vervoer van neurotransmitters door de cel heen. Deze tubuli worden op hun plaats gehouden door het tauproteïne, vergelijkbaar met de functie die bielzen voor spoorrails hebben. Bij de ziekte van Alzheimer ondergaat dit tauproteïne pathologische veranderingen: het wordt gehyperfosforyleerd, waardoor het zijn functie niet goed meer kan uitoefenen en te gronde gaat. Vooral de piramidecellen in de entorhinale cortex en frontale hersendelen bevatten door hun lengte veel microtubuli en zijn daardoor extra kwetsbaar.

Als gevolg van de disfunctie van de zenuwcellen is bij de ziekte van Alzheimer sprake van een tekort aan verschillende transmitters, zoals cho-

line (Ch), serotonine, *gamma-aminobutyric acid* (GABA) en noradrenaline. Choline wordt in de synapsspleet afgebroken door het Ch-esterase. Choline is sterk betrokken bij de signaaloverdracht in de hippocampus, die een belangrijke rol speelt bij het vastleggen van sensorische informatie in het geheugen. Bij de ziekte van Alzheimer is het gehalte aan choline sterk verminderd.

Bovenstaande inzichten in de pathogenese hebben de laatste jaren geleid tot een aantal concrete aanknopingspunten waarop de behandeling zich kan richten. Wereldwijd vindt momenteel intensief onderzoek plaats naar potentiële oorzakelijke behandelingen voor de ziekte van Alzheimer. Tot dusver is er nog slechts beperkt succes geboekt. Helaas wordt het aanvankelijk enthousiasme over 'doorbraken' en hoop op een rationele behandeling meestal getemperd door tegenvallende uitkomsten van het klinisch onderzoek.

Hieronder wordt eerst een aantal experimentele behandelvormen besproken, daarna zal ingegaan worden op de bestaande therapievormen en hun toepassingen in de dagelijkse praktijk.

EXPERIMENTELE BEHANDELINGEN

Anti-amyloïdebehandelingen Een van de meest spectaculaire behandelingen van de afgelopen jaren betrof de immunisatietherapie. Deze behandeling richt zich op het aanzetten van het eigen immuunsysteem door activering van de in de hersenen aanwezige macrofagen (geactiveerde microgliacellen) tegen het A-bèta-42 door middel van inenting met antistoffen. In 1999 werden de resultaten bekend van experimenten bij transgene muizen die na genetische manipulatie de voor de ziekte van Alzheimer kenmerkende plaques in de hersenen vormen (Schenk e.a. 1999). Vroege actieve immunisatie van deze muizen kon deze plaquevorming grotendeels voorkomen. Het was zelfs mogelijk de reeds ontstane plaque bij de wat ouderen muizen gedeeltelijk tot verdwijnen te brengen. Het onderzoek van deze behandeling bij patiënten met de ziekte van Alzheimer moest echter voortijdig worden beëindigd vanwege ern-

stige bijwerkingen in de vorm van een encefalitis bij 6% van de behandelde patiënten (Orgogozo e.a. 2003). De komende tijd zal duidelijk worden in hoeverre deze vorm van immuuntherapie zodanig aangepast kan worden, dat het een effectieve en veilige behandeling biedt.

Remming van bèta- en gammasecretasen is ook onderwerp van vele onderzoeken, die tot dusver nog geen tastbare resultaten hebben opgeleverd.

Ontstekingsremmers Zoals besproken zouden ontstekingsprocessen een centrale rol kunnen spelen bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer. Op grond daarvan werden de laatste jaren verschillende ontstekingsremmende stoffen onderzocht. Tot dusver hebben trials met onder meer diclofenac, indometacine, naproxen, prednison en hydrochloroquine evenwel geen enkel gunstig effect kunnen aantonen. Wel werden in het Rotterdams cohortonderzoek aanwijzingen gevonden voor een preventief effect onder langdurige (> 2 jaar) gebruikers van *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID's), zoals diclofenac, ibuprofen en naproxen. Het relatieve risico op de ziekte van Alzheimer bleek verlaagd ten opzichte van personen die deze middelen niet gebruikten (In 't Veld e.a. 2001). Onderzoeken met diclofenac en indometacine tonen tegenstrijdige resultaten. Onderzoeken met de zogenaamde cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers), met een iets ander werkingsmechanisme dan de NSAID's, hadden tot dusver ook geen duidelijk positief resultaat. Het is nog steeds niet ondenkbaar dat ontstekingsremmers een beschermende rol kunnen spelen bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, maar meer onderzoek – met name gericht op vroegere stadia van de ziekte – is noodzakelijk.

Oestrogeenvervangende therapie Oestrogenen hebben waarschijnlijk neuroprotectieve eigenschappen, mogelijk door een antioxidantwerking of door stimulatie van neurale dendrietvorming. In epidemiologisch onderzoek bleken

vrouwen die oestrogeenvervangende middelen gebruikten, relatief beschermd tegen de ziekte van Alzheimer. Tot dusver zijn de resultaten gepubliceerd van vijf klinische trials die de invloed van oestrogeensuppletie op het cognitief functioneren bij vrouwen met de ziekte van Alzheimer hebben onderzocht. Bij lage doseringen wordt een bescheiden, klinisch niet relevant effect gevonden, maar bij hoge doseringen niet (Hogervorst e.a. 2002). Gegeven het risico op andere ongewenste aandoeningen, zoals borstkanker en trombose, is langdurig gebruik van oestrogenen niet geïndiceerd.

Antioxidantia Alfatocoferyl (uit vitamine E) beperkt de vrijeradicalenvorming en heeft een bevorderende invloed op de overleving van neuronen die blootgesteld zijn aan bèta-amyloïde. Selegiline is een oxidaseremmer met antioxidant eigenschappen. In een recente 2 jaar durende driearmige trial met 10 mg selegiline, 2000IU vitamine E of placebo werden geen verschillen aangetoond in de ADAS-Cog-score (Alzheimer Disease Assessment Scale, zie volgende paragraaf) en andere cognitieve maten (Sano e.a. 1997). Wel bestond een significant verschil in enkele secundaire uitkomstmaten, zoals tijd tot opname in verpleeghuis, verminderd functioneren in de dagelijkse bezigheden (ADL, *Activities of Daily Life*) en tijdstip van overlijden. Opmerkelijk was dat het resultaat in de groep die beide medicamenten kreeg, slechter was, hetgeen waarschijnlijk veroorzaakt werd door het hogere percentage bijwerkingen (22% syncope en 16% valpartijen) in deze groep. De klinische betekenis van deze bevindingen is voornamelijk niet duidelijk. Veel patiënten in de vs met de ziekte van Alzheimer worden nu al behandeld met vitamine E, maar op dit moment kan een dergelijke handelwijze niet worden aanbevolen, mede gezien de bijwerkingen van de relatief hoge doses vitamine E (Tabet e.a. 2000).

IN DE PRAKTIJK BESCHIKBARE BEHANDELINGEN

Momenteel zijn verschillende cholinesteraseremmers en memantine als therapie voor de ziekte van Alzheimer geregistreerd. Alvorens de resultaten van het klinisch geneesmiddelenonderzoek van deze middelen te bespreken, is het van belang in het algemeen de opzet en speciale kenmerken van dit soort onderzoek toe te lichten.

Men onderscheidt drie domeinen waarop de middelen effect kunnen hebben: cognitie, dagelijks functioneren en neuropsychiatrische aspecten. Doorgaans is het cognitief functioneren de primaire uitkomstmaat, maar voor de zorg zijn de domeinen van algemene dagelijkse levensactiviteiten (ADL, *Activities of Daily Life*) en de psychiatrische aspecten (zoals depressiviteit, wanen, agitatie, apathie, onrust en zwerfneigingen) relevanter (Aalten e.a. 2003; De Vugt e.a. 2003).

Meetmethoden Als maat voor cognitie wordt vaak gebruikgemaakt van het cognitieve gedeelte van de *Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog). Deze test bestaat uit 11 subtests voor onder meer oriëntatie, taal, praxis en geheugen (herkenning en herinnering). De schaal loopt van 0-70, waarbij een hoge score een slechte prestatie is. Soms wordt ook gebruikgemaakt van de bekende *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Voor het ADL-functioneren wordt van verschillende schalen gebruikgemaakt, onder meer de *Progressive Deterioration Scale* (PDS). Dit instrument bestaat uit 29 items, die elk met een visueel analoge schaal (1-100) worden gescoord. Neuropsychiatrische symptomen worden vaak gemeten met de *NeuroPsychiatric Inventory* (NPI), een schaal die loopt van 0 tot 120 en die op basis van een interview met de verzorger 12 symptomen scoort naar ernst en frequentie (Cummings e.a. 1994). Daarnaast wordt veel waarde gehecht aan de indruk over de mate van globale klinische verandering. Dit wordt vastgelegd met de *Clinical Interview Based Impression of Change* (CIBIC-plus). Het is een schaal waarop de clinicus op basis van

een uitgebreid interview met de patiënt en diens verzorger de mate van klinische verandering vastlegt in een schaal 1-7, variërend van een sterke achteruitgang (1) tot een sterke vooruitgang (7).

Het is gebruikelijk om de resultaten van dit type onderzoek weer te geven volgens de *intention-to-treat*-analyse (ITT). Volgens dit principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen in de analyse worden betrokken, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten door selectieve uitval verkleind.

Naast veranderingen in de gemiddelde score op een bepaalde test worden de effecten van een bepaald middel uitgedrukt in het *number needed to treat* (NNT). Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om bij één een bepaalde respons (bijvoorbeeld ten minste stabilisatie op de ADAS-Cog) te krijgen.

METHODE

Met behulp van PubMed en Medline is gezocht naar alle gepubliceerde *randomized controlled trials* (RCT's) met de middelen die thans in Nederland en/of in België zijn geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer (donepezil, rivastigmine, galantamine en memantine). Daarnaast werd op PubMed gezocht naar meta-analyses op dit gebied en werd de Cochrane-bibliotheek geraadpleegd. Er werd ook gebruikgemaakt van relevante referenties uit de gevonden publicaties.

RESULTATEN

Cholinesteraseremmers De cholinerge hypothese leidde in de jaren tachtig tot een aantal nieuwe behandelstrategieën gericht op het compenseren van de deficiënte cholinerge neuronen, onder meer door suppletie van precursors van het choline, zoals lecithine, door directe stimulatie van de receptor, of door remming van het cholinesterase, dat het choline in de synapspleet af-

breekt. Alleen met de laatste benadering werd tot dusver een consistent positief effect aangetoond. Tacrine was het eerste middel dat commercieel beschikbaar werd. Hoewel met de komst van tacrine aanvankelijk hoge verwachtingen werden gewekt door – achteraf waarschijnlijk te positief gestelde – publicaties (Summers e.a. 1986), wordt dit middel momenteel nauwelijks meer voorgeschreven in verband met frequente en ernstige hepatotoxische verschijnselen. Er zijn inmiddels verschillende cholinesteraseremmers (ChE-I's) onderzocht, waarvan drie wereldwijd geregistreerd zijn: donepezil, rivastigmine en galantamine. Donepezil is in Nederland niet geregistreerd, maar wel in België en tal van andere Europese landen en in de VS. De andere middelen zijn zowel in Nederland als in België geregistreerd.

Donepezil is een reversibele niet-competitieve remmer van vooral het acetylcholinesterase. Rivastigmine is een 'pseudoreversibele' remmer van zowel het acetyl- als het butyrylcholinesterase. De binding van rivastigmine met het acetylcholinesterase duurt veel langer dan met acetylcholine, en door deze 'pseudo'-irreversibele remming is de werking langer (ca. 10 uur) dan op grond van de korte halfwaardetijd kan worden verwacht. Galantamine werd oorspronkelijk uit de bollen van de narcis (*Galantus woronowi*) geëxtraheerd en wordt nu synthetisch geproduceerd. Het is een reversibele competitieve remmer van vooral acetylcholinesterase. Uit preklinisch onderzoek zijn er aanwijzingen gekomen dat galantamine ook het acetylcholine-effect op de nicotinereceptoren potentieert. Hoewel deze stoffen qua structuur en aangrijpingspunt onderling verschillen, ontlopen ze elkaar ook niet duidelijk wat betreft effectiviteit en bijwerkingen.

Donepezil is het best onderzocht met tot dusver minstens 16 RCT's met in totaal 4365 patiënten met de ziekte van Alzheimer (Birks & Harvey 2003). Met rivastigmine zijn 8 onderzoeken gepubliceerd (3450 patiënten), en met galantamine 6 (3777 patiënten) (Birks e.a. 2000; Loy & Schneider 2004). Daarnaast zijn diverse onderzoeken gepubliceerd

met patiënten met andere cognitieve stoornissen, zoals vasculaire dementie, Parkinson-dementie en Lewy-body-dementie. Het langste onderzoek duurde 52 weken (Winblad e.a. 2001), maar de meeste duurden slechts 26 weken. Ten aanzien van cognitieve wordt een gering, maar statistisch significant effect gevonden: voor 10 mg donepezil is het verschil na 24 weken vergeleken met placebo gemiddeld 2,92 punten op de ADAS-Cog. Na een jaar behandeling met 10 mg donepezil is het verschil op de MMSE 1,84 punten, wat ongeveer overeenkomt met de gemiddelde natuurlijke achteruitgang gedurende 1 jaar. Bij met 6-12 mg rivastigmine behandelde patiënten met de ziekte van Alzheimer verschilt de score op de ADAS-Cog na 26 weken gemiddeld 2,1 punt ten opzichte van placebo, hetgeen overeenkomt met ongeveer 1-1,5 punten op de MMSE.

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de middelen een bescheiden positieve invloed hebben op het dagelijks functioneren (PDS of DAD (Disability Assessment for Dementia scale)) en op de klinische indruk (CIBIC-plus). In hoeverre de cholinesteraseremmers ook de psychiatrische verschijnselen bij dementie kunnen beïnvloeden is nog verre van duidelijk. In een recente meta-analyse (Sink e.a. 2005; Trinh e.a. 2003) en bij 5 van de 8 RCT's met verschillende cholinesteraseremmers en met verschillende uitkomsten werd een beperkt positief, maar significant effect gevonden op neuropsychiatrische symptomen, met een gemiddeld verschil van 1,72 punten op de NPI (0-120). Een andere schaal voor niet-cognitieve symptomen (de ADAS-NonCog) liet echter geen significante veranderingen zien. Een tweede meta-analyse van dezelfde onderzoeksgroep (Sink e.a. 2005; Trinh e.a. 2003) meldde tegenstrijdige bevindingen voor de verschillende onderzoeken: in één werden effecten op agitatie en agressie gevonden, terwijl een ander onderzoek alleen veranderingen ten aanzien van apathie, depressiviteit en angst liet zien.

De Europese registratieautoriteit, de European Medicines Agency (EMA), heeft voor het vaststellen van de werkzaamheid als minimumeis gesteld dat het aantal responders met een duidelijke verbeter-

ring op cognitieve tests (geoperationaliseerd als ≥ 4 punten op de ADAS-Cog) en tegelijkertijd géén achteruitgang zowel op de ADL als wat betreft klinische indruk (geoperationaliseerd als een score ≤ 3 op de CIBIC-plus) significant moet verschillen van placebobehandeling. Deze respons werd bij 10% van de patiënten met 6-12 mg rivastigmine bereikt, tegenover 6% in de placebogroep (NNT = 25). Voor 16-24 mg galantamine zijn deze percentages 14,2% respectievelijk 9,2% (NNT = 11), voor donepezil 21% respectievelijk 10%, met een NNT van 9,1.

Men kan de resultaten van verschillende cholinesteraseremmers niet zonder meer vergelijken, omdat de onderzoeken enigszins verschillen wat betreft onderzochte patiëntengroepen. De middelen hebben wel vergelijkbare bijwerkingen, die sterk dosisafhankelijk zijn en samenhangen met hun cholinerge activiteit. De bijwerkingen betreffen vooral misselijkheid, braken, diarree, gewichtsverlies, hoofdpijn, syncope en duizeligheid. De dosis moet langzaam worden verhoogd. De ervaring leert dat bijwerkingen waarschijnlijk minder vaak optreden wanneer wordt gekozen voor een langzamer opbouwschema dan gehanteerd in de onderzoeken.

Memantine Memantine is een niet-competitieve N-methyl-D-aspartaat (NMDA) glutamaat-receptorantagonist. Een overmaat van glutamaat wordt een pathogenetische rol toebedacht bij acute en chronische hersenaandoeningen, zoals hypoxia cerebri, beroerte en de ziekte van Alzheimer. Het middel werd onlangs geregistreerd voor de indicatie matig-ernstige en ernstige dementie van het Alzheimerstype (MMSE ≤ 14). Memantine wordt al twintig jaar in Duitsland voorgeschreven, maar pas de laatste jaren zijn adequate onderzoeksgegevens voor de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie beschikbaar. Inmiddels zijn 6 fase-III-onderzoeken afgerond, waarvan er 2 zijn gepubliceerd (Reisberg e.a. 2003; Winblad & Poritis 1999). Gegevens over deze en de niet-gepubliceerde onderzoeken zijn beschreven in het rapport van de *Committee for Proprietary*

Medicinal Products (CPMP) van de Europese Unie, dat het middel onlangs heeft beoordeeld (EMEA 2002).

In een 28 weken durend gerandomiseerd onderzoek onder 252 patiënten met de ziekte van Alzheimer met een MMSE-score tussen 3 en 14 werd 20 mg memantine vergeleken met een placebo (Reisberg e.a. 2003). De belangrijkste uitkomstmaten waren de CIBIC-plus en een functionele ADL-schaal (de ADCS-ADL-Inventory; waarbij ADCS staat voor *Alzheimer's Disease Cooperative Study*). De met memantine behandelde groep liet in de ITT-analyse een bescheiden, net niet significant effect ($p = 0,06$) zien van gemiddeld 0,25 op de CIBIC-plus ten opzichte van placebo, terwijl het verschil op de ADCS-ADL-schaal wel significant was. Aan de strenge-responderdefinitie volgens welke én geen sprake mocht zijn van achteruitgang ten aanzien van klinische indruk (CIBIC-plus), én geen achteruitgang op de ADCS-ADL-schaal, én geen achteruitgang op een cognitieve schaal (de *Severe Impairment Battery*, SIB), voldeden 11% van de patiënten uit de memantinegroep versus 6% van de placebogroep (verschil niet-significant), met een NNT van 20. Iets minder streng gedefinieerd als geen achteruitgang op zowel cognitief gebied (SIB) als qua klinische indruk (CIBIC-plus) was er een statistisch significant verschil in respons van 21% van de met memantine behandelde groep, en 6% in de placebogroep. Er werden geen significante verschillen gevonden ten aanzien van de MMSE-score en de score op de NPI.

Een tweede, 12 weken durend onderzoek (Winblad & Poritis 1999) werd bij 168 patiënten met (matig-)ernstige dementie door zowel de ziekte van Alzheimer als vasculaire dementie verricht. Hierbij werden vergelijkbare resultaten verkregen. Wat betreft bijwerkingen lijkt memantine goed verdragen te worden. De meest voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn en moeheid, die bij ongeveer 5% van de patiënten werden gerapporteerd.

In een recent onderzoek werd memantine (of placebo) toegevoegd aan de cholinesteraseremmer donepezil (Tariot e.a. 2004) bij matig-ernstig tot

ernstig demente patiënten met de ziekte van Alzheimer. In de met memantine behandelde groep was sprake van een lichte verbetering in cognitie en ADL, en bleken nieuwe gedragsproblemen iets minder vaak op te treden.

Al met al lijkt sprake van een consistent, zij het bescheiden effect van memantine bij patiënten met een MMSE-score ≤ 14 . Gegevens over effecten bij minder ernstige dementie worden momenteel verzameld en in afwachting daarvan kan memantine voor deze groep nog niet worden aanbevolen. Binnenkort zal duidelijk worden onder welke condities het middel voor vergoeding in Nederland in aanmerking komt. Naar verwachting zal het gebruik van memantine aan een voorschrijfprotocol zijn gebonden dat vergelijkbaar is met dat voor de cholinesteraseremmers.

AANBEVELINGEN VOOR GEBRUIK IN DE PRAKTIJK

Direct in aansluiting op de introductie van rivastigmine in Nederland zijn door de beroepsgroepen voorlopige aanbevelingen gepubliceerd voor het gebruik in de klinische praktijk (Verhey e.a. 1998). Deze gelden ook voor donepezil en galantamine en kunnen, met geringe aanpassingen, ook als richtlijn dienen voor aanbevelingen voor het gebruik van memantine. De Nederlandse minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de vergoeding van de cholinesteraseremmers gebonden aan een behandelprotocol dat grote overeenkomsten heeft met dit voorstel uit 1998 (College voor Zorgverzekeringen 2000). Deze richtlijn is zeer onlangs geactualiseerd (CBO Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg 2005). In België bestaat inmiddels ook een regeling over de voorwaarden tot vergoeding (Ministerie van Sociale zaken Volksgezondheid en Leefmilieu 2002). Kern van deze regelingen is dat vergoeding wordt toegestaan als na een halfjaar ten minste stabilisatie is bereikt in het cognitief en ADL-functioneren, en op grond van het klinisch oordeel er van een duidelijke achteruitgang geen sprake is. De diagnose ziekte van Alzheimer moet vaststaan en zijn

gesteld door een clinicus met ruime ervaring met de ziekte van Alzheimer. Voorafgaand aan de behandeling moet een algemeen klinisch oordeel zijn gevormd aan de hand van een interview en moet een basismeting zijn verricht van cognitief functioneren en ADL, en bij voorkeur ook van gedrag. Na zes maanden dient het effect van behandeling beoordeeld te worden aan de hand van het klinisch oordeel en de domeinen ADL-functioneren en cognitie. Het gebruik van gevalideerde schalen voor het vaststellen van het klinisch effect is aangewezen. Deze effectmeting dient als basis voor het gesprek met de patiënt en de mantelzorger/familie over continuering van de medicatie. Wanneer sprake is van stabilisatie of verbetering op twee of meer domeinen (klinisch, ADL en cognitief) kan voorgesteld worden de medicatie te continueren. Wanneer er op één gebied sprake is van verbetering of stabilisatie, en er op de andere een achteruitgang wordt gevonden, moet worden nagegaan welk domein voor de patiënt en diens verzorgende het meest relevant is, en op grond daarvan moet een beslissing over continuering worden genomen.

Voor behandeling met cholinesteraseremmers komen vooralsnog alleen patiënten in aanmerking met lichte tot matig-ernstige dementie, gedefinieerd als een MMSE-score tussen 27 en 10. Voor behandeling met memantine komen vooralsnog alleen patiënten in aanmerking met matig-ernstige tot ernstige dementie, gedefinieerd als MMSE ≤ 14 .

Bij welke patiënten een goede respons op cholinesteraseremmers te verwachten is, is helaas nog niet duidelijk. Het drager zijn van het ApoE4-allel is mogelijk een indicator voor een positief effect van de medicatie bij vrouwen. In een open onderzoek met rivastigmine in Nederland kon onlangs geen duidelijk verschil worden vastgesteld in de respons op het middel tussen groepen met en groepen zonder ApoE4-allel en/of mediale temporale atrofie zichtbaar met MRI (Visser e.a. 2005).

Het is van groot belang de patiënt en diens naasten goed te informeren over de (on)mogelijkheden van medicamenteuze behan-

deling. Een realistische houding en het op voorhand bespreken van te hanteren stopcriteria zijn daarbij essentieel. Vaak bestaan bij de patiënt of diens omgeving te hoge verwachtingen over de behandeling, terwijl men in de groep van behandelaren nogal eens een kritiekloos omarmen dan wel juist een overdreven scepsis jegens de nieuwe behandel mogelijkheden ziet.

Daarnaast is aan het voorschrijven van de nieuwe middelen voor de ziekte van Alzheimer een aantal ethische aspecten verbonden. Deze betreffen onder meer de consequenties van een vroege diagnose Alzheimer, het creëren van onterechte hoop, mogelijke negatieve gevolgen van werkzaamheid van het middel (herbeleving of verlenging van de verwarrende eerste fase van het ziekteproces, verlenging van morbiditeit), problemen rondom het stoppen van het middel, de rol van de patiënt in de besluitvorming en de mogelijkheid van tegengestelde belangen (bijvoorbeeld gezondheidsbelangen en economische belangen). De literatuur bevat een aantal vooronderstellingen omtrent de betekenis van de betreffende middelen voor mensen die het gebruiken, hoewel uit recent eigen onderzoek bleek dat theorie en praktijk op veel punten niet overeenkomen (Huizing e.a. 2002). Zo bleken patiënten en hun partners eventuele verlenging van de eerste stadia van dementia juist zeer te waarderen, en was er bij geen van de geïnterviewden sprake van een pijnlijk terugkeren van het ziektebesef.

Naast de ziekte van Alzheimer zijn ook andere indicaties onderzocht. Cholinesteraseremmers zijn ook effectief gebleken bij vasculaire dementie (Erkinjuntti e.a. 2004), dementie bij de ziekte van Parkinson (Emre e.a. 2004) en bij Lewy-body-dementie (McKeith e.a. 2000). Er zijn theoretische aanwijzingen dat de cholinesteraseremmers vooral effectief zouden kunnen zijn bij de aandachtsgerelateerde psychiatrische verschijnselen – zoals hallucinaties – bij de Lewy-body-dementie omdat cholinerge transmissie hierbij een belangrijke rol speelt. In de praktijk worden de grootste effecten bij dit type dementie gezien, maar de resultaten uit RCT's hebben dit vooralsnog niet

kunnen bevestigen (McKeith e.a. 2000).

Het tijdstip waarop interventie mogelijk is bij de ziekte van Alzheimer is wellicht van belang. Per definitie kan nu pas de diagnose ziekte van Alzheimer worden gesteld wanneer sprake is van een dementiesyndroom, maar vanzelfsprekend is de ziekte dan al langer, waarschijnlijk zelfs meer dan tien jaar, aanwezig. Dit verklaart mogelijk de tot dusver tegenvallende resultaten van behandelingen bij patiënten met dementie, want deze lopen nu nog – noodzakelijkerwijze – achter de feiten aan. De laatste jaren wordt het tot op zekere hoogte beter mogelijk ook de ziekte van Alzheimer in het zogenaamde prodromale stadium vast te stellen: het stadium van de lichte cognitieve stoornissen, ofwel *mild cognitive impairment* (MCI). De verwachting is dat het de komende jaren steeds beter mogelijk zal worden de ziekte van Alzheimer nog vóór het dementiestadium te voorspellen op grond van operationele criteria voor dit MCI-stadium, mogelijk gecombineerd met biologische markers zoals hippocampusatrofie op de MRI-scan van de hersenen of biochemische markers in bloed of liquor. De belangrijke vraag daarbij is of het gebruik van de cholinesteraseremmers het optreden van dementie in deze prodromale stadia kan uitstellen. Tot dusver wijzen de resultaten van behandeling met cholinesteraseremmers bij personen met MCI daar evenwel niet op. Wellicht hebben middelen die niet symptomatisch aangrijpen, maar veranderingen in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer teweeg kunnen brengen, meer succes. In de nabije toekomst zijn evenwel geen nieuwe middelen te verwachten die het substraat van de ziekte daadwerkelijk zullen beïnvloeden.

CONCLUSIE

Vele doorbraken in het preklinisch onderzoek hebben nog niet geleid tot effectieve medicijnen bij de ziekte van Alzheimer, maar de laatste jaren is er een aantal concrete medicamenteuze behandel mogelijkheden beschikbaar. Ondanks het feit dat hun effectiviteit beperkt is, worden de middelen op steeds grotere schaal voorgeschreven. Be-

handeling met de nieuwe middelen vraagt een realistische houding, zorgvuldige voorlichting en nauwe begeleiding van de patiënt en diens omgeving. Het voorschrijven van de middelen mag niet geïsoleerd plaatsvinden, maar moet ingebed worden in het geheel van psychosociale interventiemogelijkheden, zoals psycho-educatie, supportgroepen, cognitieve training en daadwerkelijke opvang.

LITERATUUR

- Aalten, P., de Vugt, M.E., Lousberg, R., e.a. (2003). Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15, 99-105.
- Birks, J., Grimley Evans, J., Iakovidou, V., e.a. (2000). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (online), 4, CD001191.
- Birks, J.S., & Harvey, R. (2003). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (online), 3, CD001190.
- CBO Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. (2005). Richtlijn voor diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications.
- College voor Zorgverzekeringen. (2000). *De ziekte van Alzheimer: diagnostiek en medicamenteuze behandeling. Richtlijnen voor de praktijk*. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., e.a. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- EMEA. (2002). European agency for the evaluation of medicinal products. Van internet gehaald 11 augustus 2002, www.EMA.eu.int.
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., e.a. (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 351, 2509-2518.
- Erkinjuntti, T., Roman, G., & Gauthier, S. (2004). Treatment of vascular dementia—evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *Journal of the Neurological Sciences*, 226, 63-66.
- Gezondheidsraad. (2002). *Dementie* (publicatienr. 2002/04). Den Haag: Gezondheidsraad.
- Hogervorst, E., Yaffe, K., Richards, M., e.a. (2002). Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (online), 3, CD003799.
- Huizing, A.R., Berghmans, R.L., Widdershoven, G.A., e.a. (2002). Ethische aspecten van anti-Alzheimermiddelen: ervaringen van mantelzorgers. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 33, 246-251.
- Loy, C., & Schneider, L. (2004). Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (online), 4, CD001747.
- McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P., e.a. (2000). Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 356, 2031-2036.
- Ministerie van Sociale zaken Volksgezondheid en Leefmilieu. (2002, 21 december). Koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten. *Belgisch Staatsblad*. (Gewijzigd: 17 maart 2003).
- Orgogozo, J.M., Gilman, S., Dartigues, J.F., e.a. (2003). Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, 61, 46-54.
- Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., e.a. (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1333-1341.
- Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R.G., e.a. (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *The New England Journal of Medicine*, 336, 1216-1222.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., e.a. (1999). Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the pdAPP mouse. *Nature*, 400, 173-177.
- Sink, K.M., Holden, K.F., & Yaffe, K. (2005). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 293, 596-608.
- Summers, W.K., Majovski, L.V., Marsh, G.M., e.a. (1986). Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *The New England Journal of Medicine*, 315, 1241-1245.
- Tabet, N., Birks, J., & Grimley Evans, J. (2000). Vitamin E for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (online), (4), CD002854.
- Tariot, P.N., Farlow, M.R., Grossberg, G.T., e.a. (2004). Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 291, 317-324.
- Trinh, N.H., Hoblyn, J., Mohanty, S., e.a. (2003). Efficacy of cholineste-

rase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 289, 210-216.

- Veld, B.A. in 't, Ruitenbergh, A., Hofman, A., e.a. (2001). Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 345, 1515-1521.
- Verhey, F.R.J., Heeren, T.J., Scheltens, P., e.a. (1998). Cholinesterasremmers bij de ziekte van Alzheimer: voorlopige aanbevelingen voor de toepassing in de praktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 2091-2096.
- Visser, P.J., Scheltens, P., Pelgrim, E., e.a. (2005). Medial temporal lobe atrophy and APOE genotype do not predict cognitive improvement upon treatment with rivastigmine in Alzheimer's disease patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 126-133.
- Vugt, M.E. de, Stevens, F., Aalten, P., e.a. (2003). Behavioural disturbances in dementia patients and quality of the marital relationship. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 149-154.
- Winblad, B., Engedal, K., Soininen, H., e.a. (2001). A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*, 57, 489-495.
- Winblad, B., & Poritis, N. (1999). Memantine in severe dementia:

results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 135-146.

AUTEUR

F.R.J. VERHEY is zenuwarts en is als hoogleraar Neuropsychiatrie en Ouderenspsychiatrie verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Maastricht en de Universiteit Maastricht.

Correspondentieadres: F.R.J. Verhey, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Afdeling psychiatrie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht. Tel.: (043) 3877544. Fax: (043) 3884092.

E-mail: F.verhey@np.unimaas.nl.

Strijdige belangen: F.R.J. Verhey heeft met zijn geheugenpolikliniek deelgenomen aan klinisch geneesmiddelenonderzoek met alle in Nederland en/of in België voor de ziekte van Alzheimer geregistreerde geneesmiddelen.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-5-2005.

SUMMARY

Pharmacotherapy for Alzheimer's disease – F.R.J. Verhey –

BACKGROUND So far no causal therapies are available for the treatment of Alzheimer's disease. However, four drugs, namely donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine, have been licensed for treating the symptoms of the disease.

AIM To systematically review the efficacy and side-effects of these drugs.

METHOD With the help of Pubmed, Medline and the Cochrane Library the literature was searched systematically.

RESULTS Cholinesterase-inhibitors and memantine do have a beneficial effect on cognition and daily functioning. The effect, however, is limited and the cholinesterase-inhibitors in particular frequently have side-effects.

CONCLUSION Treatment with the new anti-Alzheimer drugs demands a careful and realistic approach. The drugs should not be prescribed in isolation but the treatment needs to be embedded in the entire set of currently available psychosocial intervention techniques.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)1, 17-26]

KEY WORDS Alzheimer disease, cholinesterase inhibitors, galantamine, memantine, pharmacotherapy, rivastigmine