

Memantine bij parkinson-dementie: een behandeling om te onthouden?

Bron 1: Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, Daniel E, Burns A. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1217-21.

Bron 2: Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. 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.

Door: dhr. dr. J.PP van Vugt, neuroloog, Enschede.

Bron 1

Het doel van deze studie is het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van memantine, een glutamaterge modulator, bij patiënten met dementie bij de ziekte van Parkinson ('Parkinson's disease dementia'; PDD), een steeds vaker voorkomende complicatie van de ziekte van Parkinson. Het betrof hier een 22 weken durende studie onder 25 patiënten met een DSM-IV-diagnose van PDD die werden gerandomiseerd tussen placebo of 20 mg/dag memantine. Een dosering van 20 mg/dag memantine werd goed verdragen door de deelnemende patiënten. Geen van de patiënten stopte deelname aan de studie door memantinegerelateerde bijwerkingen. Zes weken na het beëindigen van de toedieningen met memantine was er een verslechtering van het globaal functioneren bij een significant groter gedeelte van de memantinegroep ($p=0,04$) vergeleken met de placebogroep. Deze resultaten suggereren dat een continue behandeling met memantine nodig is om het niveau van globaal functioneren gedurende langere tijd te handhaven. De resultaten van de studie tonen aan dat memantine veilig is en goed verdragen wordt door patiënten met PDD.

Bron 2

Achtergrond. Dementie met Lewylichaampjes ('dementia with Lewy bodies'; DLB) en parkinson-dementie ('Parkinson's disease dementia' PDD) zijn vaak voorkomende vormen van dementie die de kwaliteit van leven aanzienlijk beïnvloeden. Momenteel is rivastigmine het enige geregistreerde geneesmiddel voor PDD en er zijn geen geregistreerde middelen voor DLB. Deze studie had als doel de

veiligheid en werkzaamheid van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptorantagonist memantine te onderzoeken bij patiënten met PDD of DLB.

Methoden. Het betreft een parallel opgezette, 24-weeken durende, gerandomiseerde gecontroleerde studie met memantine (20 mg/dag) versus placebo, die werd verricht in 4 psychiatrische en neurologische poliklinische instellingen in Noorwegen, Zweden en het Verenigd Koninkrijk tussen 2005 en 2008. Patiënten werden geïncludeerd indien zij voldeden aan de klinische diagnostische criteria voor de ziekte van Parkinson van de UK Parkinson's Disease Society Brain Bank en ten minste 1 jaar na de start van de motorische symptomen dementie ontwikkelden (PDD) volgens de criteria van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM IV), ofwel voldeden aan de gereviseerde operationele consensuscriteria voor DLB. Patiënten werden ingedeeld volgens een computergegenereerde randomisatielijst. Alle artsen die contact hadden met de patiënten werden afgeschermd van behandelingstoekenning. De primaire uitkomstmaat was de 'clinician's global impression of change' (CGIC), die loopt van 1 tot 7 punten en waarbij een lage score een betere uitkomst betekent. Analyse was volgens het 'intention to treat'-principe en was gebaseerd op de 'last observation carried forward'. Deze studie is geregistreerd onder nummer ISRCTN89624516.

Resultaten. Tweeënzeventig patiënten met PDD of DLB werden gerandomiseerd ingedeeld en begonnen met de behandeling met memantine (34 patiënten) of placebo (38 patiënten). Van deze patiënten rondden 56 (78%) de studie af. Het stoppen van deelname aan de studie was steeds het gevolg van bijwerkingen, maar het gedeelte van de patiënten dat stopte was gelijk in beide groepen. De patiënten in de memantinegroep hadden in week 24 betere CGIC-scores dan de patiënten in de placebogroep (gemiddelde verschil 0,7, 95% BI 0,04-1,39; $p=0,03$). Geen significante verschillen werden gevonden tussen beide groepen wat betreft de secundaire uitkomstmaten, behalve een toegenomen snelheid bij aandachtstaken in de memantinegroep ('A Quick Test of Cognitive Speed'; AQT, verschil 12,4, 95% BI 6,0-30,9; $p=0,004$).

Interpretatie. Patiënten met DLB of PDD zouden voordeel kunnen hebben van behandeling met memantine, wat goed werd verdragen. Grotere studies zijn nu nodig om deze voorlopige resultaten te bevestigen.

Commentaar:

Cognitieve stoornissen treden in de loop van de ziekte in meer of mindere mate op bij bijna alle mensen met de ziekte van Parkinson. Deze stoornissen uiten zich vooral in bradyfrenie, gestoorde attentie en gestoorde executieve en visuospatieële functies. Bij veel patiënten ontwikkelt zich ook daadwerkelijk een dementieel syndroom, met een cumulatieve prevalentie tot wel 80%.¹ Dit is een belangrijk klinisch probleem, niet in de laatste plaats omdat deze groep gevoeliger is voor complicaties van onze dopaminerge behandeling (verwardheid, hallucinaties, wanen). Bovendien heeft deze groep patiënten een verhoogde mortaliteit.

De medicamenteuze behandelopties voor parkinsondementie ('Parkinson's disease dementia'; PDD) zijn momenteel beperkt. Uiteraard dienen anticholinergica vermeden te worden. Van de cholinesteraseremmer rivastigmine is een bescheiden positief effect op cognitie aangetoond,² wat de reden is dat dit middel inmiddels in Nederland voor PDD geregistreerd is. Wanen en hallucinaties kunnen verbeteren op rivastigmine, clozapine of quetiapine en bij hevige onrust kunnen tijdelijk benzodiazepines voorgeschreven worden.

Uitbreiding van het therapeutisch arsenaal voor deze categorie patiënten is dan ook heel welkom. Recent zijn 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken gepubliceerd over het effect van de NMDA-antagonist memantine, met moeilijk te interpreteren resultaten.

In het onderzoek van Leroi et al. werden 25 patiënten met PDD gedurende 16 weken behandeld met memantine 20 mg/dag (n=11) of placebo (n=14). Memantine had geen effect op de 'dementia rating scale', de 'mini mental-state examination' (MMSE) of de 'neuropsychiatric inventory' (NPI). Er was een trend tot verbetering van het globaal functioneren, zoals werd vastgesteld door de clinicus en mantelzorger middels de 'clinician's interview-based impression of change' (CIBIC-plus). Het was opvallend dat 6 weken na staken van de medicatie de patiënten uit de memantinegroep meer verslechterd waren dan de patiënten uit de placebogroep. De auteurs suggereren dat dit zou kunnen betekenen dat memantine een eerdere achteruitgang heeft weten te voorkomen; hiermee begeven zij zich naar mijn idee nogal op glad ijs. Memantine had in ieder geval geen nadelig effect op de motorische symptomen (Unified

Parkinson's Disease Rating Scale'; UPDRS) en bijwerkingen traden bij memantine en placebo even vaak op. Slechts één patient kon de trial niet afmaken, vanwege een pneumonie.

Aan de trial van Aarsland et al., een grotere multicenterstudie, mochten zowel patiënten met PDD als met dementie met Lewylichaampjes deelnemen. Zoals bekend overlappen kliniek en pathologie van beide dementievormen elkaar grotendeels. Patiënten werden gedurende 24 weken behandeld met memantine 20 mg/dag (n=34) of placebo (n=38). Ten opzichte van placebo gaf memantine een significante verbetering van de primaire uitkomstmaat, de 'clinician's global impression of change' (CGIC). Dit is een 7-punts schaal die loopt van 1 (aanzienlijke verbetering) via 3 (geen verandering) tot 7 (aanzienlijke verslechtering). Behandeling met memantine gaf bij 8 van de 34 patiënten (27%) een 'redelijke' tot 'aanzienlijke' verbetering; bij geen enkele patiënt trad een dergelijke verbetering op na behandeling met placebo. Ten opzichte van placebo gaf memantine geen verbetering op de MMSE, de NPI en de 'disability assessment for dementia' (DAD), maar wel op een taak van visuele herkenning (benoemen van vormen). In deze studie werd memantine eveneens goed verdragen: genoemd worden stabiele UPDRS-motorscores, meer bijwerkingen in de placebogroep, voortijdig staken van de studie bij 7 patiënten (20%) behandeld met memantine en 9 patiënten (23%) met placebo.

Samengevat werd memantine in beide studies goed verdragen en geeft de tweede studie ook aanwijzingen dat memantine een positief effect heeft op het globaal functioneren van patiënten met PDD. Het mechanisme achter deze verbetering blijft vooralsnog onduidelijk, aangezien neuropsychiatrische en cognitieve scores niet verbeterden - met uitzondering van een visuele herkenningstaak. Wetende dat PDD geassocieerd is met een afgenomen parieto-occipitaal metabolisme^{3,4} zou dit laatste in vervolgstudies wel eens een clou kunnen blijken. Iets om in het achterhoofd te (ont)houden dus...

Referenties

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-92.

2. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
3. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 2009;73:273-8.
4. Liepelt I, Reimold M, Maetzler W, Godau J, Reischl G, Gaenslen A, et al. Cortical hypometabolism assessed by a metabolic ratio in Parkinson's disease primarily reflects cognitive deterioration-[(18)F]FDG-PET. *Mov Disord* 2009;24:1504-11.

Evaluatie van het ketogene dieet als behandeling van therapieresistente epilepsie op kinderleeftijd

Bron: Cross JH, Neal EG. *The ketogenic diet - update on recent clinical trials. Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):6-10.

Door: mw. dr. H.J.M. Majoie en mw. drs. D.A.J.E. Lambrechts, beiden neuroloog te Heeze/Maastricht.

Het ketogene dieet (KD) wordt al langer dan 100 jaar voorgeschreven als behandeling van epilepsie. Verschillende cohort studies bevestigden het mogelijke positieve effect. Het gebruik liep echter terug na de introductie van anti-epileptica. Het dieet staat de laatste 15 jaar echter opnieuw in de belangstelling. Er worden echter onvoldoende financiële middelen beschikbaar gesteld om het dieet op voldoende grote schaal voor te schrijven. Het niet beschikbaar zijn van resultaten uit deugdelijke studies wordt daarbij als argument genoemd. Systematische reviews en meta-analyses laten zien dat alleen sprake is van klasse 3- en 4-bewijsvoering. Echter, een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat de effectiviteit van het KD gelijk is aan de effectiviteit van de nieuwere generatie anti-epileptica.

Commentaar:

Het aantal ouders dat te horen krijgt dat hun kind onbehandelbare epilepsie heeft, is groot (zie Tabel 1). Dit staat in schril contrast met de middelen die er zijn voor de implementatie van bestaande en de ontwikkeling van nieuwe behandelings-

mogelijkheden.

Kinderen met refractaire epilepsie die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie kunnen baat hebben bij het ketogene dieet (KD). Cross en Neal laten in hun review de kracht en de beperking zien van het onderzoek dat werd uitgevoerd naar de effecten van het KD bij kinderen met refractaire epilepsie.

De effectiviteit van zowel het klassieke KD als van andere ketogene diëten, inclusief het zogenoemde 'medium chain triglyceride' (MCT)-dieet, is beschreven in verschillende cohortstudies.⁴⁻²⁴ In een systematische review vanaf 1970 werden 11 studies geïdentificeerd die voldeden aan het inclusiecriteria voor gedetailleerde analyse.²⁵ Dit inclusiecriteria was de vermelding van een vermindering in aanvalsfrequentie als gevolg van het KD bij kinderen met refractaire epilepsie. De uitkomstmaten waren het percentage aanvalsvrije patiënten, het percentage patiënten met >50% aanvalsreductie en het percentage patiënten met >90% aanvalsreductie. Bij geen van de gecontroleerde studies werd een directe vergelijking gemaakt tussen behandeling met KD en behandeling met anti-epileptica en/of epilepsiechirurgie. Over het algemeen betrof het therapieresistente patiënten die met meer dan 2 anti-epileptica waren behandeld. Bij 9 van de 11 publicaties ging het om retrospectieve series uit één instituut. Eén studie betrof een prospectieve, maar ongecontroleerde studie op meerdere locaties waarbij 51 patiënten uit 7 centra waren geïncludeerd. Eén studie betrof tenslotte een prospectieve studie bij consecutief geïncludeerde patiënten uit één instituut. De analyse van de gemeenschappelijke uitkomstmaten leverde een gecombineerde puntschatting op van 15,8% (11-21,7) aanvalsvrije patiënten, 55,8% (41,2-69,7) patiënten met >50% reductie en 32% (25,3-39,8) patiënten met >90% reductie van de aanvalsfrequentie. De bijwerkingen waren niet consequent genoteerd. De auteurs van deze review concludeerden dat er voldoende bewijs geleverd was dat het KD een effectieve behandeling is voor refractaire epilepsie, al baarde de afwezigheid van gecontroleerde studies zorgen. Deze zorg wordt benadrukt in een Cochrane-review, waarin geconcludeerd wordt dat geen betrouwbaar bewijs beschikbaar is dat het gebruik van het KD bij epilepsie rechtvaardigt.²⁶

Tabel 1.

Populatie	16.000.000	aantal kinderen
prevalentie	4-6:1.000	80.000
incidentie	73-86:100.000	12.800
refractair (prevalentie)	10%	8.000
refractair (incidentie)	10%	1.280

Incidentie en prevalentie van refractaire epilepsie op kinderleeftijd (0-16 jaar).^{2,3}

Een recente systematische review kwam tot dezelfde conclusie.²⁷ Zesentwintig studies werden geanalyseerd en 14 voldeden aan de inclusiecriteria (onder andere het beschikbaar zijn van de uitkomstmaat 6 maanden na start van het dieet). In totaal betrof het 972 patiënten. Na 6 maanden behandeling met KD was gemiddeld 15,6% (10,4-20,8) van de patiënten aanvalsvrij en had 33% (24,3-41,8) een aanvalsfrequentiereductie van >50%.

In een andere meta-analyse werden 19 studies uit 392 abstracts geselecteerd.²⁸ Hierbij werd niet alleen gekeken naar de patiënten die nog ingesteld waren op het KD, maar ook naar de patiënten die op een bepaald tijdstip stopten met KD-behandeling. De collectieve populatie bestond uit 1.084 patiënten en de gemiddelde leeftijd was 6 jaar. De gepoolde oddsratio (uitgaande van een 'random effects'-model van behandelingsucces tussen patiënten die het KD bleven gebruiken en de patiënten die ermee stopten) was 2,25 (1,69-2,98). Het belang van verdere studies naar het effect van het KD op de verschillende aanvalstypen, langetermijnresultaten en reden van staken, werd ook hier benadrukt.

De eerste gerandomiseerde gecontroleerde studie naar de effecten van het KD werd gepubliceerd in 2008.²⁹ Kinderen van 2-16 jaar oud, waarbij ten minste 2 verschillende anti-epileptica zonder succes geprobeerd waren en die tenminste 7 aanvallen per week hadden, werden (na een 'baseline' van 4 weken) gerandomiseerd voor het KD of de controlegroep. Na 3 maanden werd het KD ook bij de controlegroep voorgeschreven. De kinderen werden tevens gerandomiseerd naar klassiek KD of MCT-dieet. Na 3 maanden dieet werd geen verschil in effect gevonden en de 2 dieetgroepen werden dan ook gecombineerd geanalyseerd. Na

3 maanden vond beoordeling van de aanvalsdagboeken en evaluatie van bijwerkingen plaats. Als de kinderen het dieet bleven gebruiken, vond ook een analyse na 6 en na 12 maanden plaats. Honderdvijfenvertig kinderen werden gerandomiseerd. De data van 103 kinderen waren beschikbaar voor verdere analyse: 54 kinderen uit de dieetgroep en 49 uit de controlegroep. Bij 16 kinderen vond geen behandeling plaats, van 16 overige kinderen waren de gegevens niet volledig en 10 kinderen stopten met het dieet voor de eerste analyse na 3 maanden (6 hiervan vanwege bijwerkingen).

Bij de 'intention to treat'-analyse hadden 28 kinderen uit de dieetgroep >50% aanvalsreductie (38%), in de controlegroep waren dit 4 kinderen (6%; $p < 0,0001$). Vijf kinderen uit de dieetgroep hadden een aanvalscntrole van >90% (7%), terwijl dit bij geen van de kinderen uit de controlegroep het geval was ($p > 0,05$). Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie bij kinderen met refractaire epilepsie laat zien dat het effect van het KD significant beter is dan de voortgezette behandeling.

Vanwege onbekendheid met het dieet en vanwege de complexiteit van de behandeling in combinatie met de beperking van middelen voor optimale behandeling, wordt het KD niet vaak genoeg voorgeschreven. Onderzoek waarin de effecten van het dieet worden bevestigd, zoals beschreven in de genoemde gerandomiseerde studie, is nodig. Een bevestiging van de kosteneffectiviteit van de behandeling kan bovendien het beschikbaar maken van middelen faciliteren.

Het epilepsie centrum Kempenhaeghe start in 2010 een gecontroleerde gerandomiseerde studie naar de kosteneffectiviteit van het KD bij kinderen met refractaire epilepsie.

Referenties

1. Cross JH, Neal EG. The ketogenic diet--update on recent clinical trials. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):6-10.
2. Van Empelen R. Impact of epilepsy surgery in childhood [proefschrift]. Utrecht: Universiteit van Utrecht; 2005.
3. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001;56:1445-52.
4. Berman W. Medium-chain triglyceride diet in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1978;20:249-50.
5. Coppola G, Veggioni P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C, et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res* 2002;48:221-7.
6. DiMario FJ Jr, Holland J. The ketogenic diet: a review of the experience at Connecticut Children's Medical Center. *Pediatr Neurol* 2002;26:288-92.
7. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998;102:1358-63.
8. Hassan AM, Keene DL, Whiting SE, Jacob PJ, Champagne JR, Humphreys P. Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 1999;21:548-52.
9. Hopkins IJ, Lynch BC. Use of ketogenic diet in epilepsy in childhood. *Aust Paediatr J* 1970;6:25-9.
10. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971;210:1097-103.
11. Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976;10:536-40.
12. Janaki S, Rashid MK, Gulati MS, Jayaram SR, Baruah JK, Saxena VK. A clinical electroencephalographic correlation of seizures on a ketogenic diet. *Indian J Med Res* 1976;64:1057-63.
13. Kankirawatana P, Jirapinyo P, Kankirawatana S, Wongam R, Thamasasiri N. Ketogenic diet: an alternative treatment for refractory epilepsy in children. *J Med Assoc Thai* 2001;84:1027-32.
14. Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 2005;46:272-9.
15. Katyal NG, Koehler AN, McGhee B, Foley CM, Crumrine PK. The ketogenic diet in refractory epilepsy: the experience of Children's Hospital of Pittsburgh. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:153-9.
16. Kinsman SL, Vining EP, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia* 1992;33:1132-6.
17. Mackay MT, Bicknell-Royle J, Nation J, Humphrey M, Harvey AS. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *J Paediatr Child Health* 2005;41:353-7.
18. Mak SC, Chi CS, Wan CJ. Clinical experience of ketogenic diet on children with refractory epilepsy. *Acta Paediatr Taiwan* 1999;40:97-100.
19. Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, et al. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol* 2001;25:208-12.
20. Ross DL, Swaiman KF, Torres F, Hansen J. Early biochemical and EEG correlates of the ketogenic diet in children with atypical absence epilepsy. *Pediatr Neurol* 1985;1:104-8.
21. Schwartz RM, Boyes S, Aynsley-Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:152-60.
22. Sills MA, Forsythe WI, Haidukewych D, MacDonald A, Robinson M. The medium chain triglyceride diet and intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 1986;61:1168-72.
23. Trauner DA. Medium-chain triglyceride (MCT) diet in intractable seizure disorders. *Neurology* 1985;35:237-8.
24. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998;55:1433-7.
25. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000;105:E46.
26. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001903.
27. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006;35:1-5.
28. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21:193-8.
29. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-6.