



Farmacotherapie bij 80+ers

Cholinesteraseremmers bij M. Alzheimer

Waar zijn we eigenlijk mee bezig?

Cholinesteraseremmers bij M. Alzheimer

Waar zij we eigenlijk mee bezig?

David Jansen, AIOS klinische geriatrie/klinisch farmacoloog i.o.
Prof Marcel Olde Rikkert, klinisch geriater

Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling D. Jansen M. Olde Rikkert	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	• • • •

Inhoudsopgave

- Waar zijn we eigenlijk mee bezig?
- Beloop dementie
- Effect cholinesteraseremmers
 - Cognitie
 - Bijwerkingen
 - Farmacokinetiek
- Praktijkperikelen
- Take home messages





EXELON® PATCH
13.3 mg/24 hours
CNFU

Waar zijn we eigenlijk mee bezig



nederlands huisartsen
genootschap

Neder
voor

NHG-standaard dementie

De werkgroep raadt het voorschrijven van cholinesteraseremmers en memantine door huisartsen af. De balans tussen effectiviteit en veiligheid is dusdanig dat er geen overwegend voordeel te verwachten is. Indien de patiënt mogelijkheden van een proefbehandeling wil verkennen, kan worden verwezen naar een specialist die ervaring heeft met de

Richtlijn

Be
ch
sy

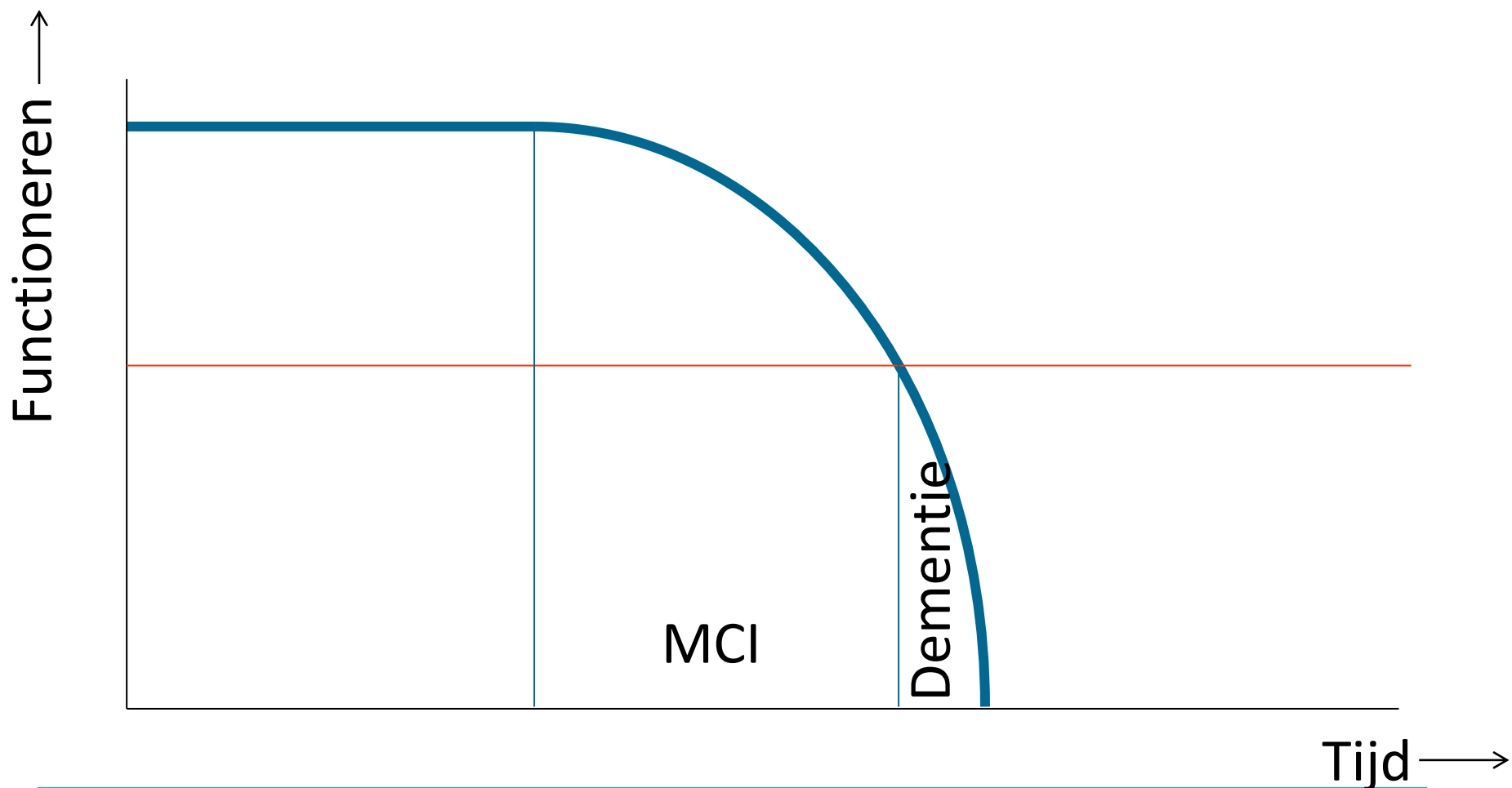
Alzheimerdementie (1)

- **Cholinerge hypothese (70er en 80er jaren)**
 - **Obductie: relatief groot verlies cholinerge neuronen**
 - **Anticholinerge medicatie draagt bij aan cognitieve stoornissen en delier**
 - **Stimuleren cholinerge neurotransmissie verbetert cognitief functioneren**

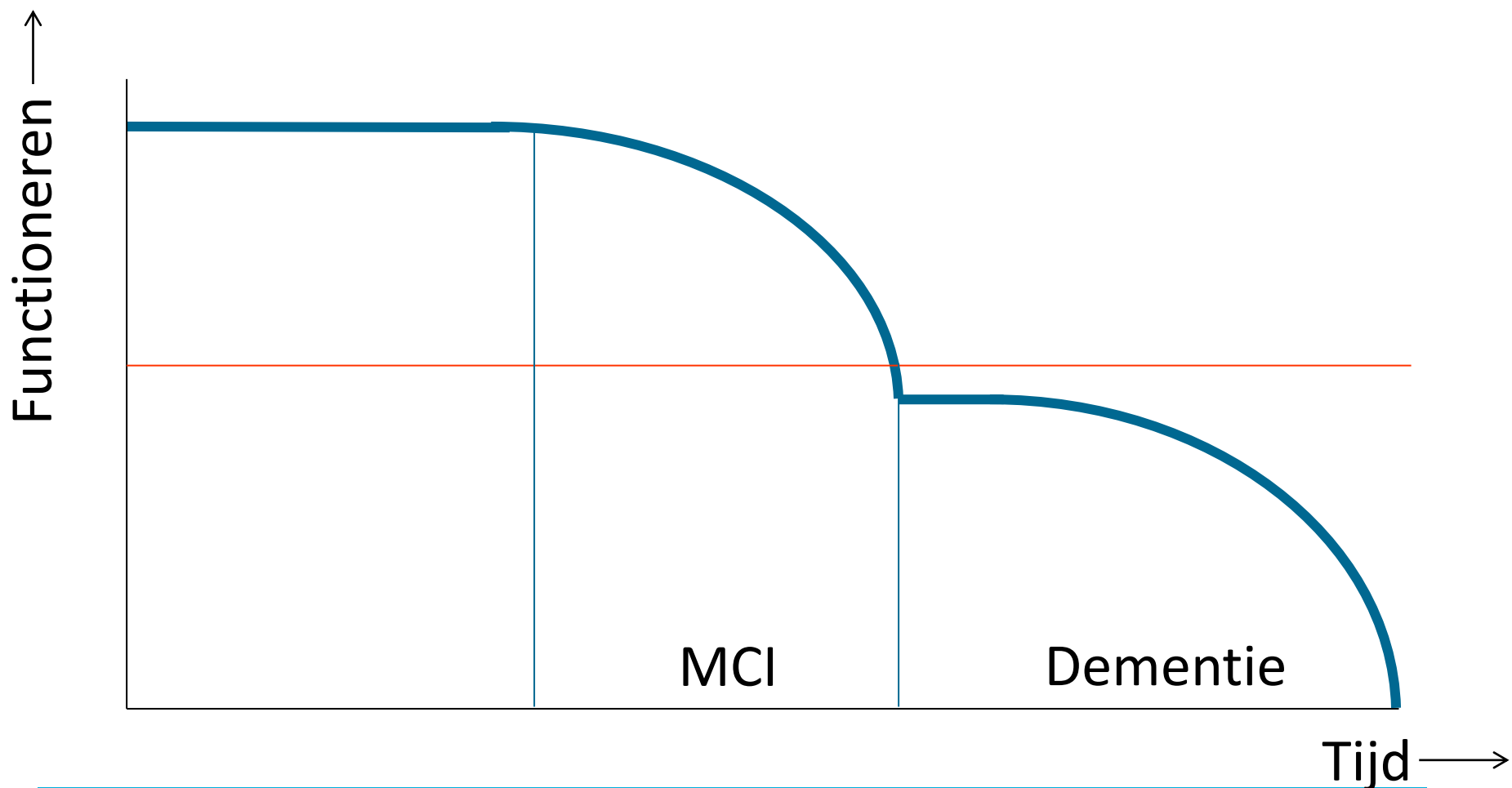
Alzheimerdementie (2)

- **Cholinesteraseremmers in Nederland**
 - Rivastigmine
 - Galantamine
 - Donepezil (vanaf 2013)

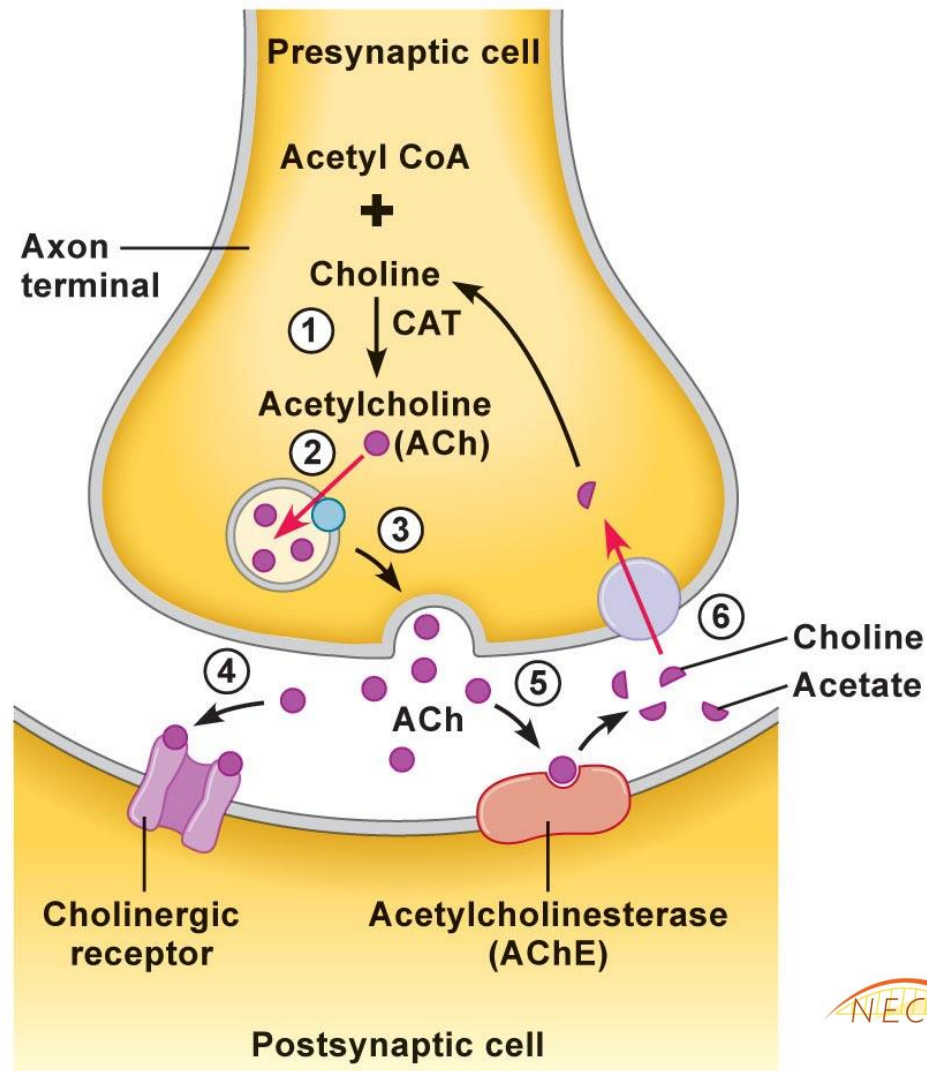
Beloop alzheimerdementie



Beloop alzheimerdementie



Acetylcholine



Effect



Effect



Effect cholinesteraseremmer

- **Cholinesteraseremmers
(rivastigmine, galantamine, donezepil) zijn effectief**
- **Maar wat doen ze dan?**
- **Op groepsniveau na half jaar**
 - **Beter cognitief functioneren (ADAS-Cog)**
 - **Beter klinisch functioneren (CIBIC-plus)**

Effect cholinesteraseremmer (2)

Middel	ADAS-COG (0-70)	CIBIC-plus (1-7)
	Cognitie	Klinisch functioneren
	± 24 weken	21- 26 weken
Rivastigmine	−2.46 (BI −3.61 tot −2.18)	−0.42 (BI −0.55 tot −0.29)
Galantamine	−2.96 (BI −3.41 tot −2.51)	−0.20 (BI −0.30 tot −0.09)
Donepezil	−2.90 (BI −3.37 tot −1.56)	−0.43 (BI −0.55 tot −0.31)

Effect cholinesteraseremmer (3)

- **Succesvolle therapie Committee for Proprietary Medicinal Products**
 - 4 punten verbetering ADAS-COG
 - Geen achteruitgang klinisch functioneren (CIBIC)



ADAS-COG

5. Ideationele praxis

- Geef de patiënt een envelop, een blad papier en een postlood
- Vraag de patiënt om dit stuk papier op te vouwen zoals een brief, de brief in de envelop te steken en de envelop dicht te plakken, de brief aan hem-/haarzelf te adresseren en te tonen waar de postzegel moet worden geplaatst.
- Kruis aan of iedere gedane stap juist of fout is

Fout	Juist	
☐	☐	opvouwen van de brief
☐	☐	de brief in een envelop steken
☐	☐	de envelop dichtplakken
☐	☐	de envelop adresseren
☐	☐	aanduiden waar de postzegel hoort

☐ Aantal route taken (max. 5)

6. Oriëntatie

- Stel de volgende vragen:
- Kruis aan of ieder item juist of fout werd beantwoord.

Fout	Juist	Vraag	Antwoord
☐	☐	Wat is uw volledige naam?	volledige naam
☐	☐	Welke maand is het nu?	maand
☐	☐	Welke datum is het?	datum (± 1 dag)
☐	☐	Welk jaar is het?	jaar
☐	☐	Welke dag van de week is het?	dag van de week
☐	☐	Welk seizoen is het?	seizoen
☐	☐	Wat is de naam van deze plaats?	plaats (gedeelte van antwoord, maar precieze naam)
☐	☐	Hoe laat is het?	tijd van de dag (op 1 uur na)

☐ Aantal foute antwoorden (max. 8)

Effectsize rivastigmine

- **Number needed to treat:**
 - **Cognitie: 8**
 - **Klinisch functioneren: 10**

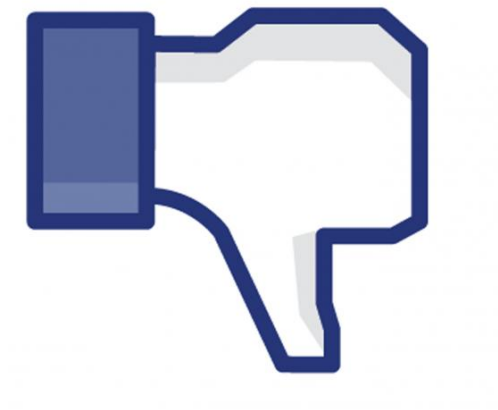
Uitkomst: ADAS-COG > 4 punten en klinisch stabiel

- **Number needed to harm: 11**
- *Uitkomst: elke 'adverse event' van elke ernst*

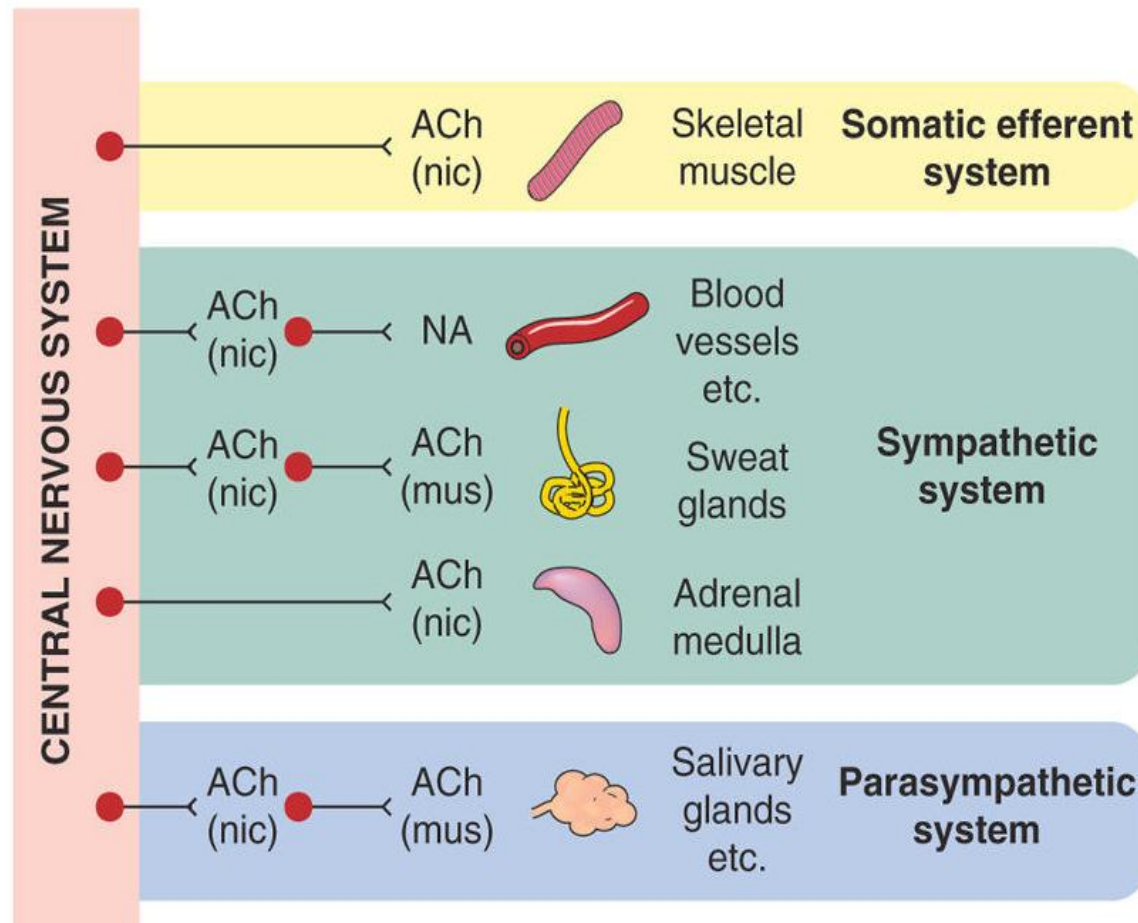
Leerpunten (1)

- 1. Verlies cholinerge interneuronen dragen bij aan cognitieve stoornissen**
- 2. Let op: reductie anti-cholinerge medicatie**
- 3. Effect cholinesteraseremmers bij M. Alzheimer**
 - **Effect op groepsniveau**
 - **Statistisch significant**
 - **NNT/NNH is echter aanzienlijk**

Effect



(Bij)effect cholinesteraseremmer



(Bij)effect cholinesteraseremmer (2)

- **Bijwerkingen cholinesteraseremmers**
 - **verminderde eetlust 1-6%**
 - **diarree 5-7%, misselijkheid 3-12% braken (3-10%**
 - **UWI 2% to 10%**
 - **Vallen 6% to 12%**
- **Ernstig (0,1 – 1%)**
 - **aritmieën, pijn op de borst, pancreatitis, CVA, delier**
 - **broncospasmen, dyspnoe dehydratie**

Farmacokinetiek

AChEI	Donazepil	Galantamine	Rivastigmine (patch)
Metabolisatie	Lever CYP2D6, CYP3A4	Lever CYP2D6, CYP3A4	Lever en darm Esterases
Metabolieten	Actief (20%)	In vitro actief	Inactief
Excretie	Renaal	Renaal	Renaal
Opmerking	Gevolgen AUC-verhoging van 10% bij sterke remming niet duidelijk.	Advies: dosisreductie bij sterke remmers	Geen drug-drug interacties

Staken therapie

- “Kan pas werken als je ‘m neemt”
- Gecontinueerd gebruik na één jaar: $\pm 50\%$

Staken therapie

- Oorzaken stoppen therapie divers en multifactorieel
 - Farmacogenetica: transporters, receptoren, enzymen
 - Polyfarmacie
 - Non-compliance
 - Cognitie attributies patiënt
 - Ontbreken mantelzorger
 - Cognitie attributies mantelzorger
 - Cognitieve stoornissen patiënt
- Geen klinische graadmeter t.a.v. efficacy

Leerpunten

1. Bijwerkingen: activiteit zowel centraal als perifeer
2. Nauw 'therapeutisch venster'
3. Rivastigmine qua metabolisme meest veilig
4. Theoretisch verhoogde spiegel
galantamine/donazepil (CYP2D6, CYP3A4)
5. Selectie?

Cholinesteraseremmers bij M. Alzheimer
Waar zij we eigenlijk mee bezig?

Praktijkperikel

Praktijkperikel

- **Man 83 jaar met M. Alzheimer**

- **Anamnese**

Patiënt geeft aan dat hij merkt dat het oude geheugen steeds meer naar voren komt en het korte termijngeheugen neemt af. Hij is nog elke dag lichamelijk actief (zwemmen, hond uitlaten, wandelen). Patiënt heeft weer een goedkeuring gekregen voor zijn rijbewijs voor één jaar. In de activiteiten van het dagelijks leven is patiënt zelfstandig. In de instrumentele taken is hij deels zelfstandig. Hij doet zelf nog kleine boodschappen.

Praktijkperikel

- **Aanvullend onderzoek:**
- MMSE: 23/30
- Barthel: 20/20 (ADL-onafhankelijk).
- Lawton: 5/8 (IADL)



Praktijkperikel

- **Huisarts:**
 - **Behandeloptie cholinesteraseremmers noemen?**
 - **Proefbehandeling rivastigmine door huisarts?**
 - **Proefbehandeling rivastigmine door geriater?**
- **Staken rivastigmine bij patiënt met misselijkheid en braken?**

Take home messages AChI bij AD

- **Geen oorzakelijke behandeling M. Alzheimer**
- **(Beperkt) effect cholinesteraseremmers op cognitie**
- **Bijwerkingen cholinesteraseremmers door perifeer effect**
- **Geen goede klinische graadmeter effectiviteit**
- **Denk aan reductie anticholinerge medicatie**
- **Bij hoog-gemotiveerde patiënten met milde M. Alzheimer: proefbehandeling zinvol**
- **Afstemming 1^e en 2^e lijn!**



Vragen?

