
Galantamine of rivastigmine pleister. Een beschrijvend onderzoek op een geheugenpolikliniek in Nederland

Auteurs: Cees J. Wouters, L. Dautzenberg, J. A. M. (Andrieke) Thissen, Paul L. J. Dautzenberg

Samenvatting

Doel: In Nederland zijn vanaf januari 2008 twee eenmaaldaags toe te dienen cholinesteraseremmers geregistreerd voor de symptomatische behandeling van milde tot matige ziekte van Alzheimer, namelijk oraal galantamine en rivastigmine transdermale pleister. Omdat een rechtstreekse vergelijking tussen deze twee behandelingen ontbreekt, is het doel in dit beschrijvend onderzoek van een geheugenpolikliniek in Nederland de dagelijkse praktijk te beschrijven van het gebruik van orale galantamine en rivastigmine transdermale pleister.

Methode: Een gerandomiseerd beschrijvend open label onderzoek bij 84 thuiswonende patiënten met de ziekte van Alzheimer, met minimaal 6 maanden poliklinisch vervolg, onderverdeeld in orale galantamine (groep G) en rivastigmine transdermale pleister (groep R), waarbij gegevens verzameld werden over demografie, co-morbiditeit, bijwerkingen en de gevolgde behandeling.

Resultaten: Serieuze bijwerkingen werden niet beschreven. Bijwerkingen werden beschreven bij 20 patiënten (50%) in groep G en 18 patiënten (41%) in groep R. De frequentie van optreden van misselijkheid of braken was niet verschillend in beide groepen. In groep R noteerden meer patiënten huidafwijkingen. In groep G respectievelijk groep R werd de behandeling gestaakt bij 12 patiënten (30%) en 14 patiënten (32%). Na het staken van de eerste behandeling werd bij patiënten in groep R vaker een alternatieve anti-dementie behandeling gestart in vergelijking met de patiënten in groep G (respectievelijk 11 patiënten (79%) en 4 patiënten (33%)) ($\chi^2(1) = 5.418, p = ,026$).

Conclusie: In dit gerandomiseerd beschrijvend open label onderzoek in de dagelijkse praktijk van een geheugenpolikliniek van beperkte omvang werd geen verschil genoteerd tussen orale galantamine en rivastigmine transdermale pleister in de frequentie van het staken van de behandeling of het optreden van bijwerkingen, alhoewel tijdens de behandeling met rivastigmine transdermale pleister meer huidafwijkingen werden gezien. Verrassend werd na het staken van rivastigmine transdermale pleister vaker een nieuwe anti-dementie behandeling gestart dan na het staken van orale galantamine. Meer onderzoek is noodzakelijk om deze bevindingen te bevestigen.

Oral galantamine versus rivastigmine transdermal patch: a descriptive study at a memory clinic in The Netherlands

Abstract

Objectives: Since January 2008 in The Netherlands, two cholinesterase inhibitors, oral galantamine and rivastigmine transdermal patch, are registered as a one-day symptomatic treatment for Alzheimer's disease. As no head to head study was performed yet, the objective of this study was to describe the daily practice of oral galantamine and rivastigmine transdermal patch in a real life population of a memory clinic of a suburban teaching hospital in The Netherlands.

Methods: A randomized open label study in 84 ambulant Alzheimer's patients with at least 6 months follow-up and treated either with oral galantamine (group G) or rivastigmine transdermal patch (group R). Data collection included patients' demographic and disease variables. Adverse events were collected and, in case of interruption of the primary treatment, the alternative treatment was registered.

Results: Serious adverse events did not occur. In group G respectively group R adverse events occurred in 20 patients (50%)

and 18 patients (41%). No difference occurred in the frequency of nausea or vomiting. In group R more patients noted dermatological adverse events. In group G respectively group R medication was stopped in 12 patients (30%) and 14 patients (32%). However, compared to group G after stopping the treatment in group R more patients received a new anti-dementia medication (respectively 11 patients (79%) and 4 patients (33%)) ($\chi^2(1) = 5.418, p = .026$).

Conclusion: Despite different forms, the use of oral galantamine and rivastigmine transdermal patch showed neither difference in the frequency of adverse events neither in the frequency of stopping primary treatment. However, compared to oral galantamine use, rivastigmine transdermal patch resulted in more dermatological adverse events and after stopping rivastigmine transdermal patch, new anti-dementia medication or form was more often started. More research is urgently needed.

Kernwoorden: galantamine, geheugenpolikliniek, head to head study, rivastigmine transdermale pleister, ziekte van Alzheimer

Keywords: Alzheimer's disease, Galantamine, Memory clinics, Rivastigmine transdermal patch, Treatment

Inleiding

De term 'dementie' wordt tegenwoordig gebruikt als een generieke term die verwijst naar een spectrum van klinische syndromen, alle gekenmerkt door combinaties van meervoudige stoornissen in cognitie en gedrag, resulterend in een afname van het dagelijks functioneren.¹

Tegenwoordig zijn er zo'n 60 à 65 verschillende oorzaken van dementie bekend, elk met specifieke kenmerken afhankelijk van de aard, de distributie en de ernst van de afwijkingen in de hersenen. Voor steeds meer oorzaken zijn criteria opgesteld. Aan de hand van de aldus verkregen nosologische diagnose kan tot behandeling worden overgegaan. Er bestaat een geregistreerde symptomatische behandeling voor de ziekte van Alzheimer, mogelijk vasculaire dementie, de ziekte van Parkinson en Lewylichaampjes dementie.¹ Voor waarschijnlijk vasculaire dementie bestaat alleen de mogelijkheid van secundaire preventieve behandeling.

Sinds januari 2008 zijn in Nederland twee cholinesterase remmers geregistreerd voor de eenmaaldaagse behandeling van de ziekte van Alzheimer, namelijk orale galantamine en rivastigmine transdermale pleister. Aangezien zowel galantamine alsook rivastigmine een positief symptomatisch effect laat zien op geheugen, gedrag en functionaliteit bij patiënten met milde tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer, is het starten van een behandeling klinisch relevant.^{2,3} Rivastigmine transdermale pleister (9.5 mg) resulteert in een vergelijkbaar effect met tweemaal daags 6 mg orale rivastigmine capsules, echter met een ander bijwerkingsprofiel. De pleister resulteert in minder tractus digestivus bijwerkingen, maar veroorzaakt in 10-23% locale huidreacties^{3,4} die in 6,8% resulteren in het beëindigen van de behandeling.⁴

Door het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek is het niet duidelijk met welk van beide cholinesteraseremmers gestart moet worden. Ook is het onduidelijk hoe in de dagelijkse praktijk patiënt, mantelzorger en arts zal reageren op een transdermale behandeling van de ziekte van Alzheimer. Hierop is in onze geheugenpolikliniek een beschrijvend gerandomiseerd open label onderzoek uitgevoerd bij alle nieuwe patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer waarbij een behandeling met een cholinesteraseremmer wordt gestart.

Methode

Patiënten

Jaarlijks bezoeken ongeveer 500 nieuwe patiënten de geheugenpolikliniek van het Jeroen Bosch Hospital in 's-Hertogenbosch. Ongeveer 70-80% van deze nieuwe patiënten blijkt dementerend te zijn en van deze patiënten met dementie heeft ongeveer 70% de ziekte van Alzheimer.

In de periode 1 februari tot en met 31 augustus 2008 zijn alle patiënten in het onderzoek geïnccludeerd die gedurende die

periode zijn gestart met een behandeling en toezicht hebben op een eenmaal daagse cholinesterase remmer in verband met een volgens de Richtlijn Dementie 2005¹ nieuw gediagnostiseerde milde of matige ziekte van Alzheimer. Conform de Richtlijn Dementie is gebruik gemaakt van de gevalideerde NINCDS-ADRDA criteria.⁵ Conform de Richtlijn Dementie is alleen op indicatie bij de verdenking diagnose ziekte van Alzheimer gebruik gemaakt van een MRI hersenen. Tekenen van cerebrovasculaire schade bij patiënten zijn of vastgesteld via dit MRI onderzoek, of via neurologisch onderzoek.

Procedure en randomisatie

Na het stellen van de diagnose milde of matige ziekte van Alzheimer werd aan patiënt en familie een geregistreerde eenmaaldaagse behandeling met een cholinesteraseremmer voorgesteld door de negen artsen werkzaam op de geheugenpolikliniek. Als patiënt en familie deze behandeling accepteerden en als medicatie toezicht was geregeld, werd gestart met oftewel orale galantamine oftewel rivastigmine transdermale pleister. Zowel patiënt als familie moest mondeling toestemming geven voor deze behandeling. Schriftelijk informed consent voor deze geregistreerde behandeling is niet gevraagd.

Speciaal voor dit onderzoek is een gerandomiseerde lijst opgesteld, met daarop de willekeurige volgorde van de twee behandelingen. Op de geheugenpolikliniek werd na de mondelinge toestemming van patiënt en mantelzorgers door een van de artsen die behandeling voorgeschreven, welke volgens de lijst als eerste beschikbaar was. Bij het voorschrijven van rivastigmine transdermale pleister werd extra uitleg gegeven over de juiste wijze van aanbrengen van de pleister op de huid. Onder meer het gegeven dat slechts eenmaal in de twee weken een pleister op een bepaald stukje huid geplakt mocht worden, werd sterk benadrukt.

Dosering

De dosering van beide behandeling werd iedere 4 weken verhoogd, strevend naar een maximale dosering. Galantamine (start dosis 8 mg) werd twee maal verhoogd naar 16 en 24mg en rivastigmine transdermale pleister (start dosis 4,6 mg) werd verhoogd naar 9,5 mg.

Bijwerkingen en staken behandeling.

Patiënt en mantelzorgers werden door de arts mondeling en schriftelijke geïnformeerd over de mogelijke bijwerkingen zowel bij de start van de medicatie, bij ophoging van de dosering alsook gedurende de onderhoudsbehandeling en er werd gevraagd om bij het mogelijk optreden van bijwerkingen actief de geheugenpolikliniek te bellen. Telefonische contacten waren gedurende kantooruren altijd mogelijk

Bijwerkingen werden ook gedurende de policonroles geregistreerd. Ernstige bijwerkingen werden gedefinieerd als noodzaak tot ziekenhuis opname of levensbedreigende bijwerkingen. Milde bijwerkingen werden gedefinieerd als binnen 24 uur voorbijgaande, niet levensbedreigende ongemakken. De ernst van matige bijwerkingen varieerde tussen deze twee uitersten. Afhankelijk van de ernst van de bijwerkingen werd bij milde bijwerkingen voorgesteld de medicatie te handhaven en bij matige of ernstige bijwerkingen werd de medicatie gestaakt. Voorbijgaande roodheid binnen enkele dagen in de vorm van de pleister werd niet als bijwerking genoteerd. Voorbijgaande misselijkheidsklachten binnen 1 dag zonder braken én jeuk zonder krabben waren geen reden tot staken medicatie. Braken en jeuk met krabben waren reden om medicatie te staken. De beslissing wel of niet staken van de behandeling werd altijd in samenspraak met de patiënt en mantelzorgers gemaakt.

Vervolg

Na een inclusie periode van 6 maanden vanaf 1 februari 2008, volgde voor dit onderzoek een follow-up periode van 6 maanden of langer, die eindigde op 1 maart 2009. Volgens een vast protocol worden standaard alle patiënten die een medicamenteuze behandeling krijgen voor de dementie minimaal iedere 6 maanden gecontroleerd op de poli geriatrie. Gedurende deze controle werd actief naar mogelijke bijwerkingen gevraagd. Tijdens de follow-up periode werd in geval van het staken van de ingestelde behandeling tevens een eventuele alternatieve behandeling geregistreerd. Een alternatieve behandeling werd eerst gestart na overleg met patiënt en mantelzorgers.

Patiëntengegevens

De verzamelde data bestonden uit demografische en ziekte gerelateerde gegevens, waaronder de duur van de

geheugenproblemen vóór het stellen van de diagnose, de ernst van de dementie ten tijde van het stellen van de diagnose, bepaald door de Global Dementia Rating Scale volgens Reisberg, een hiërarchische schaal van 1-7, waarbij een score van 4 indicatief is voor milde dementie,⁶ en de Cognitive Screenings Test (CST), een gevalideerde 18-item screenings test, met een maximum score van 20, indicatief voor geen geheugenproblemen.⁷

Resultaten

Onderzoekspopulatie en behandeling

In totaal werden 84 patiënten geïncludeerd, variërend in leeftijd van 55 tot 95 jaar (gemiddelde leeftijd [SD] 80,2 [6,98]) jaar. Vijfenvijftig patiënten waren vrouw (66%) en 37 patiënten (44%) waren alleenstaand. De geheugenproblemen voor het stellen van de diagnose dementie varieerden hetero-anamnestic van 3 tot 96 maanden (gemiddeld 28 [22,44] maanden). Bij het stellen van de diagnose dementie hadden 51 patiënten (61%) geen tekenen of kenmerken van cerebro-vasculaire schade, varieerde de ernst van de ziekte van Alzheimer van 4 tot 5 volgens Reisberg (gemiddeld 4,3 [0,44]) en varieerde de CST score van 5 tot 18 (gemiddeld 12,9 [3,17]).

Na het stellen van de diagnose startten 40 patiënten (48%) met galantamine (groep G) en 44 patiënten met rivastigmine transdermale pleister (groep R). Demografische en ziekte gerelateerde variabelen waren in beide groepen vergelijkbaar. De follow-up periode was voor beide groepen vergelijkbaar en varieerde van 6 tot 13 maanden (gemiddeld 9,8 [2,02] maanden).

Bijwerkingen

Gedurende de follow-up periode werden in de groep G bij 20 patiënten (50%) en in de groep R bij 18 patiënten (41%) bijwerkingen gemeld. Ernstige bijwerkingen deden zich in beide groepen niet voor. Tijdens de startdosis traden de bijwerkingen 3 maal op in groep G en 4 maal in groep R. Bij de maximale dosis traden de bijwerkingen 10 maal op in groep G en 14 maal in groep R. Het aantal patiënten met misselijkheid of braken was in beide groepen niet verschillend (respectievelijk 10 patiënten in groep G (25%) versus 6 patiënten in groep R (14%) ($\chi^2(1) = 1,755$, $p = 0,148$). In groep R vermeldden meer patiënten dermatologische bijwerkingen, variërend van roodheid zonder jeuk tot heftig jeuk met forse krabdefecten (7 patiënten (16%) versus 0) ($\chi^2(1) = 6,942$, $p = 0,008$).

Staken behandeling

Het staken van de ingestelde behandeling was in beide groepen niet verschillend (respectievelijk bij 12 patiënten in groep G (30%) versus 14 patiënten (32%) in groep R, na gemiddeld 1,7 [1,22] maanden in de groep G en 2,3 [1,36] maanden in groep R. Zes van de 7 patiënten met dermatologische bijwerkingen in groep R stakten de behandeling. Demografische of ziektegerelateerde variabelen van patiënten die de behandeling stakten waren niet verschillend van hen die de behandeling voortzetten.

Gedurende de follow-up periode, werden bij 5 patiënten (19%) andere redenen gediagnostiseerd voor de veronderstelde bijwerkingen (1 patiënt in the groep G (colontumor) en 4 patiënten in the groep R (herpes zoster, psoriasis en eczeem). In groep G bedraagt het aantal terecht gestaakte patiënten hierdoor 11 (28%) en in groep R 10 patiënten (23%) ($\chi^2(1) = 0,727$, $p = 0,273$).

Na het staken van de behandeling werd door de patiënten van de groep G minder vaak een nieuwe anti-dementie behandeling gestart ten opzichte van de patiënten van de groep R (respectievelijk 4 patiënten (33%) versus 11 patiënten (79%)) ($\chi^2(1) = 5,418$, $p = 0,026$). De reden voor het al dan niet starten van een alternatieve behandeling zijn niet gedocumenteerd.

Discussie

In deze kleine zogenaamde "real life population" van een Nederlandse geheugenpolikliniek blijkt ad random gestarte eenmaal daagse orale galantamine of rivastigmine transdermale pleister na gemiddeld 1,7 – 2,3 maanden (6-10 weken) in beide groepen gelijk gestaakt te worden in ongeveer 3 van de 10 patiënten vanwege niet ernstige bijwerkingen. De rivastigmine transdermale pleister wordt vooral gestaakt na het optreden van huidafwijkingen, die blijkbaar niet meteen optreden bij het begin van de behandeling. Vervolg onderzoek moet aantonen of op grond van dit gegeven bij patiënten met milde tot matige Alzheimer dementie met een 'gevoelige huid' beter gekozen kan worden voor orale galantamine.

Gedurende minimaal zes maanden follow-up blijkt dat het staken van de eenmaal daagse cholinesterase remmer bij 1 op de 5 patiënten waarschijnlijk niet terecht geweest is. Verrassend is het feit dat na het staken van rivastigmine transdermale pleister significant vaker weer een anti-dementie behandeling wordt gestart ten opzichte van het staken na de orale galantamine. Dit beschrijvend onderzoek is niet in staat om hier een goede verklaring voor te geven. Mogelijk is dit slechts een toevalsbevinding. Misschien hebben huidafwijkingen minder impact op patiënt, familie of voorschrijver dan tractus digestivus symptomen, zodat een alternatieve behandeling makkelijker wordt geaccepteerd of aangeboden. Mogelijk wordt bij het gebruik van rivastigmine makkelijker gewichted van de ene toedieningsvorm naar de andere. Mocht dit gegeven door andere onderzoeken worden bevestigd, dan zou bij 'voor behandeling gemotiveerde patiënten en familie' beter gestart worden met rivastigmine transdermale pleister. Meer onderzoek naar dit fenomeen is echter nodig.

De in dit onderzoek gevonden 16% lokale huidreactie van de rivastigmine transdermale pleister komt overeen met de eerder in de literatuur beschreven 10-23% lokale huidreacties.³ In dit onderzoek staakten echter tweemaal zoveel patiënten hierdoor de behandeling (13% versus 6,8%).⁴ Bij dit onderzoek zijn een nochtans aantal kanttekeningen te maken.

Allereerst is onderzoek uitgevoerd in één geheugenpolikliniek, zodat deze gegevens niet zomaar kunnen worden vertaald naar andere geheugenpoliklinieken. Tevens betreft het een open label onderzoek, zodat bias door de voorschrijvers niet is uit te sluiten. Bij dit onderzoek zijn negen verschillende artsen betrokken. Het is niet zeker dat al deze negen artsen op dezelfde wijze achter de behandeling staan van cholinesteraseremmer voor de ziekte van Alzheimer. Doordat de patiënten pas geïncludeerd zijn in dit onderzoek nadat de voorschrijver een indicatie stelt voor een cholinesterase remmer, is inclusie bias niet uit te sluiten. Volgens historische data van onze geheugenpolikliniek zouden gedurende de zes maanden inclusieperiode (250 x 0,70 x 0,70 =) 122 patiënten nieuw gediagnostiseerd zijn met de ziekte van Alzheimer. Rekening houdend met weigering van patiënt of familie van de voorgestelde behandeling, weigering voor medicatie toezicht, de noodzaak tot minimaal zes maanden follow-up en de beperking van de behandeling tot patiënten met milde tot matige dementie, suggereert het totaal geïncludeerde aantal van 84 patiënten echter slechts een beperkte inclusie bias.

Ten slotte is het onderzoek beschrijvend van opzet, waardoor een aantal variabelen minder goed te objectiveren zijn. Doordat niet bij iedere patiënt beeldvorming is gebruikt bij de diagnose en, bij het ontbreken ervan, het minder sensitieve neurologisch onderzoek is gebruikt om cerebrovasculaire schade aan te tonen, kan hierdoor ook sprake zijn geweest van inclusie bias. De relatief beperkte follow-up na start van het onderzoek, maakt dat bias waarschijnlijk is met betrekking tot het optreden van bijwerkingen. Weliswaar bestond de mogelijkheid tot telefonisch melden van bijwerkingen; echter, een meer structurele follow-up zal een meer objectief beoordeelde afspiegeling kunnen geven van het bijwerkingsprofiel met betrekking tot de exacte dosering van de medicatie op het moment van bijwerkingen, welke deze waren en wanneer de bijwerkingen optraden. De beslissing om medicatie te staken in samenspraak met patiënt en mantelzorger is conform de praktijk van alle dag, maar is een grote bron van mogelijke bias voor dit onderzoek en verklaart mogelijk het twee maal zo hoge stakingspercentage. De medicatietrouw werd niet gemeten, alhoewel de alleenstaande patiënten alleen maar konden participeren als toezicht op medicatie-inname gegarandeerd was.

Concluderend kan gesteld worden dat in dit gerandomiseerd open label beschrijvend onderzoek de verschillen tussen orale galantamine en rivastigmine transdermale pleister beperkt zijn. Bij beide behandelingen wordt bij ongeveer 3 van de 10 patiënten de behandeling gestaakt na gemiddeld 6-10 weken, bestaat er geen verschil in het totaal aantal bijwerkingen en geen verschil in het optreden van intestinale bijwerkingen, maar wel in huidafwijkingen (meer bij rivastigmine transdermale pleister). Deze laatste zijn bijna altijd een reden voor het staken van rivastigmine transdermale pleister. Meer vergelijkend

onderzoek is echter gewenst.

Correspondentie: dr.P.L.J. Dautzenberg, Afdeling Geriatrie Jeroen Bosch Ziekenhuis, Hervensebaan 4 5232 JL 's-Hertogenbosch.

Auteurs

C. J. Wouters

Klinisch geriater, afdeling Geriatrie Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

L. Dautzenberg

Medisch student, Erasmus Universiteit Rotterdam

J. A. M. (Andrieke) Thissen

Neuropsycholoog Afdeling Geriatrie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

E-mail :j.a.m.thissen@saxion.nl

P. L.. J. Dautzenberg

Afdeling geriatrie, Jeroen Bosch Ziekenhuis's Hertogenbosch

Klinisch geriater, Geheugen Centrum, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch.

Corresponderend auteur

e-mail: p.dautzenberg@JBZ.nl

Literatuurlijst

1. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie/Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications, 2005.
2. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ*. 2000;3211445-
3. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease-rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22456-67.
4. Schmidt R, Alf C, Bancher C. Transdermal rivastigmine patch in outpatient services in Austria: a naturalistic study in 103 patients with Alzheimer dementia. *Neuropsychiatr*. 2009;2358-63.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group. *Neurology*. 1984;34939-44.
6. Reisberg B, Ferris SH, Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;1391136-
7. Dautzenberg PLJ, Smand B, Vriens MT, Deelman BG, Hooijer C. Validiteit van de Cognitieve Screening Test en de mini-mental status examination in een groep van ouderen gehospitaliseerde patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1991;135850-