

Rivastigmine als ondersteuning bij het dilemma van de behandeling van hallucinaties optredend bij ziekte van Parkinson

J.M.P. Rovers · P.L.J. Dautzenberg · J.P. ter Bruggen

Abstract We report three cases of patients with Parkinson's disease without dementia, admitted to our hospital because of hallucinations. The anti-Parkinson medication was adapted and the patients started with rivastigmine. As a result, hallucinations no longer occurred. A 79 years old man also required short-term quetiapine because of agitation and anti-Parkinson doses were without side effects, as a result of which mobility improved. An 84 years old woman reported mild side effects of rivastigmine, without consequences, whereas her mobility appeared to be good. A 72 years old woman reported mild memory problems upon admission, which improved during admission, as did her mobility after increasing the anti-Parkinson medication doses. Treatment of rivastigmine can be useful in the therapeutic dilemma in the treatment of hallucinations in patients with Parkinson's disease (start anti-psychotic or reduce anti-Parkinson medication). In addition to adapting anti-Parkinson doses and sometimes short-term treating with an anti-psychotic, treatment with rivastigmine appears to be a quick improvement, without serious side effects. Also, mobility can improve, due to the possibility of increasing the anti-Parkinson doses, if necessary. Because of the many remaining questions, prospective randomised trials are needed.

Samenvatting Casusbespreking van drie patiënten opgenomen in verband met hallucinaties bij de ziekte van Parkinson zonder dementie waarbij naast aanpassing van de anti-parkinson medicatie tevens wordt gestart met rivastigmine waardoor hallucinaties verdwenen en niet meer recidiveerden. Een 79-jarige man kreeg in verband met onrust tevens kortdurend quetiapine, terwijl de

anti-parkinson medicatie probleemloos kon worden opgehoogd waardoor mobiliteit verbeterde; een 84-jarige vrouw gaf milde bijwerkingen aan van de rivastigmine, zonder noodzaak tot staken van rivastigmine, terwijl de mobiliteit goed bleek te zijn; een 72-jarige vrouw vertoonde bij opname milde geheugenproblemen die verbeterden, waarbij ook de mobiliteit verbeterde na verdere ophoging van de anti-parkinson medicatie. De behandeling met rivastigmine kan helpen in het therapeutisch dilemma (starten anti-psychoticum of verlagen anti-parkinson medicatie). Naast het aanpassen van de anti-parkinson medicatie en soms het tijdelijk behandelen met een anti-psychoticum lijkt rivastigmine bij hallucinaties bij ziekte van Parkinson in relatief korte tijd verbetering te geven zonder veel bijwerkingen. Deze verbetering bestaat uit verbleken hallucinaties en verbeteren van de mobiliteit, doordat indien nodig anti-parkinson medicatie kan worden opgehoogd. De vele vragen die echter resteren maken prospectief gerandomiseerde trials naar deze indicatie noodzakelijk.

Keywords rivastigmine · Parkinson · hallucinaties

Dames en heren,

Op de afdelingen klinische geriatrie en neurologie worden wij met enige regelmaat met een dilemma geconfronteerd bij de behandeling van hallucinaties bij de ziekte van Parkinson, namelijk een behandeling met anti-psychotica kan de parkinson symptomen verergeren, maar hetzelfde geldt voor het alternatief, namelijk een reductie van anti-parkinson medicatie. Het is belangrijk om een alternatieve off-label behandeling met rivastigmine, een acetyl-cholinesterase remmer, te overwegen al dan niet in combinatie met een antipsychoticum,

J.M.P. Rovers (✉)
Assistent geneeskundige neurologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis,
's-Hertogenbosch

temeer daar hallucinaties bij de ziekte van Parkinson geassocieerd zijn met een slechtere prognose en een afgenomen kwaliteit van leven¹ en bovendien voor deze patiënten een van de grootste risicofactoren vormen voor een plaatsing in het verpleeghuis.² Hier volgen de casus van drie patiënten. Zij zijn al jaren bekend op de poli neurologie en worden nu binnen enkele maanden opgenomen op de afdeling klinische geriatrie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch in verband met hallucinaties.

Ziektegeschiedenissen

Patiënt A, een 79-jarige, gehuwde man, met sedert 10 jaar de ziekte van Parkinson, werd opgenomen in verband met hallucinaties. Patiënt woont samen met zijn rolstoelafhankelijke partner in een aangepaste woning. Hij was ten tijde van de opname ADL-zelfstandig en BDL-afhankelijk en maakte zelfstandig transfers met behulp van een loopstok. Er was professionele hulp voor de zware huishoudelijke taken. In de thuissituatie ontwikkelde patiënt nachtelijke onrust met dwalen en visuele hallucinaties.

Bij de opname was er een ongestoorde cognitie (Cognitieve Screenings Test (CST) 20/20) en een helder bewustzijn. Geriatisch onderzoek en laboratorium onderzoek leverden verder geen bijzonderheden op. Aanvullend onderzoek werd verricht en leverde eveneens geen afwijkingen op. De ziekte van Parkinson werd geassocieerd als ernstig (Hoehn en Yahr 4), gekenmerkt door een extreme hypokinesie, bradykinesie en dyskinesien. Er bestonden geen aanwijzingen voor een overdosering van dopaminerge therapie.

In verband met de hallucinaties werd zowel gestart met rivastigmine en, in verband met forse onrust, met het antipsychoticum quetiapine alsook werd de dopaminerge medicatie verlaagd (van in totaal levodopa/benserazide disp 3dd125mg, entacapone 3dd100mg per dag naar levodopa/carbidopa cr 1dd125mg, levodopa/benserazide disp 3dd125mg). Hierop reageerde patiënt goed, de hallucinaties verdwenen geheel in 5 dagen. In 13 dagen tijd werd een rivastigmine dosering bereikt van 2 maal daags 3 mg, terwijl quetiapine binnen 8 dagen werd afgebouwd en probleemloos kon worden gestaakt. In verband met de dyskinesien kon de dopaminerge medicatie uitgebreid worden middels amantadine 2dd100mg, wat resulteerde in een betere mobiliteit van patiënt, zonder recidief hallucinaties.

Een maand na opname ging patiënt met ontslag zonder nachtelijke onrust en hallucinaties. Bij ontslag bedroeg de dosering rivastigmine 3mg bij het ontbijt en

4,5mg bij het avondeten. Patiënt gaf hierbij geen bijwerkingen aan.

Patiënt B, een 84-jarige, alleenstaande vrouw, met sedert 14 jaar de ziekte van Parkinson, werd opgenomen in verband met mogelijk cognitieve stoornissen en nachtelijke visuele hallucinaties. Patiënte woonde zelfstandig in een verzorgingstehuis. Patiënte kreeg professionele hulp bij BDL taken en mobiliseerde zelfstandig met behulp van een rollator. Bij de opname was er sprake van enige cognitieve hiaten (CST 17,5/20) met een helder bewustzijn. Geriatisch onderzoek en laboratorium onderzoek leverden geen bijzonderheden op. De ernst van de ziekte van Parkinson werd geassocieerd als ernstig (Hoehn en Yahr 4), gekenmerkt door rigiditeit, uitgesproken motorrespons fluctuaties, sterke rust- en houdings tremoren naast opstartproblemen en micrografie. Er werd gestart met rivastigmine waarop de hallucinaties geheel verdwenen geheel na 8 dagen. De rivastigmine werd in 8 dagen opgetitreerd naar 2 maal daags 3mg. Patiënte gaf als bijwerking klachten van misselijkheid aan. Deze klachten waren geen reden tot staken van rivastigmine. Onder rivastigmine werd de dopaminerge medicatie verlaagd (van entacapone 2dd200mg, levodopa/carbidopa cr 1dd125mg, 2dd250mg per dag naar levodopa/carbidopa cr 125mg 2dd2) waarop de parkinson klachten verbeterden, de rigiditeit en overtollige bewegingen verdwenen, zonder recidief hallucinaties. Bij ontslag was er geen sprake meer van cognitieve stoornissen. Patiënte ging 3 weken na opname met ontslag in klinisch goede conditie, zonder dat de rivastigmine in verband met de eerdere bijwerkingen verder werd opgehoogd.

Patiënt C, een 72-jarige, gehuwde vrouw, met sedert 6 jaar de ziekte van Parkinson, werd opgenomen in verband met cognitieve stoornissen, mobiliteitsproblemen en hallucinaties bij de ziekte van Parkinson. Patiënte woonde samen met haar echtgenoot in een eengezinswoning. Ten tijde van opname was patiënte ADL- en BDL-afhankelijk en mobiliseerde zij kleine afstanden met behulp van een rollator, grote afstanden met een rolstoel. Er was geen professionele hulp maar mantelzorg door dochter van patiënte. Bij de opname werden meerdere cognitieve hiaten waargenomen (CST 14/20) met een helder bewustzijn. Geriatisch onderzoek en laboratorium onderzoek leverden geen bijzonderheden op. Bij aanvullend neuropsychologisch onderzoek werden cognitieve problemen geobjectiveerd wat betreft mentaal tempo, verwerken van visuele ruimtelijke informatie en uitvoerende controlefuncties. Bij aanvullend beeldvormend onderzoek werden behoudens enkele kleine lacunaire laesies in het cerebrum geen afwijkingen gevonden. De ziekte van Parkinson werd geassocieerd als ernstig (Hoehn en Yahr 4), gekenmerkt door een hypokinesie,

bradykinesie, bradyfrenie en motor repons fluctuaties. Patiënte gebruikte thuis reeds rivastigmine in een dosering van 2 maal daags 1,5mg, waarbij zij wisselend last had van hallucinaties. Tijdens opname werd de rivastigmine opgehoogd naar 2 maal daags 3 mg en werd de dopamine agonist gestaakt en de l-dopa medicatie opgehoogd (van pergolide 4dd 1,0mg, levodopa/carbidopa 3dd 125mg per dag naar levodopa/carbidopa 125mg 3dd 1,5) waarop de mobiliteit verbeterde, zonder dat hallucinaties werden waargenomen. Drie weken na opname is patiënte met ontslag gegaan in een betere klinische conditie. Bij ontslag bedroeg de dosering rivastigmine 3mg bij het ontbijt en 4,5mg bij het avondeten.

Bespreking

Hallucinaties bij de ziekte van Parkinson komen tot 40% voor³ en zijn gewoonlijk visueel van aard. Ze manifesteren zich in het begin als goedaardige misidentificaties, waarbij de patiënt zich realiseert dat wat gezien wordt, niet echt is. Na verloop van tijd kunnen de hallucinaties verergeren in angstaanjagende beelden, voornamelijk in de nacht optredend met verlies van inzicht.⁴ Behandeling van de hallucinaties wordt noodzakelijk zodra deze als bedreigend worden ervaren door de patiënt. Zoals eerder gesteld is deze behandeling vaak problematisch. In de door ons gehanteerde behandeling verdwenen in alle drie de casussen de hallucinaties in respectievelijk 8, 5 en 1 dag.

Cholinerg deficiëntie syndroom

Het staken van anticholinergica geldt als de eerste stap bij de behandeling van hallucinaties bij de ziekte van Parkinson.⁵

Overeenkomstig het cholinerg deficiëntie syndroom is in eerder onderzoek aangetoond dat rivastigmine buiten het indicatie gebied effectief is bij de behandeling van Lewy Body Dementie en bij dementie bij de ziekte van Parkinson.^{6,7-8} Deze laatste twee aandoeningen bevinden zich mogelijk aan het uiteinde van een continuüm met een uitgesproken cholinerg tekort aan de ene kant, terwijl het andere uiteinde van dit continuüm wordt gevormd door de ongecompliceerde ziekte van Parkinson zonder manifeste cognitieve verschijnselen. Hallucinaties bij de ziekte van Parkinson zonder tekenen van dementie, maar met een gelimiteerde tolerantie van anti-parkinson medicatie bevindt zich hypothetisch tussen deze twee uitersten. Het feit dat na start met rivastigmine de hallucinaties bij intact cognitief functioneren in casus A en B verbleken, past in deze hypothese. Wij voegen aan deze hypothese toe dat rivastigmine in staat lijkt de

tolerantie voor anti-parkinson medicatie te verhogen, gelet op onze observatie dat bij 2 van de 3 casussen de anti-parkinson medicatie kon worden verhoogd na toevoegen van de rivastigmine. Door deze observatie is het starten van rivastigmine mogelijk de tweede stap bij de behandeling van hallucinaties bij de ziekte van Parkinson; echter meer onderzoek is nodig.

Combinatie met anti-psychotica

Momenteel geldt het starten van anti-psychotica nog als tweede stap bij de behandeling van hallucinaties bij de ziekte van Parkinson.⁵

De ziektegeschiedenis van patiënt A illustreert dat als gestart wordt met een acetyl-cholinesterase remmers soms deze behandeling kortdurend gecombineerd moet worden met een anti-psychoticum. Bij casus B en C gebeurde dit niet. Bij de keuze van een anti-psychoticum blijkt het best onderzochte middel, clozapine, beenmerg suppressie te geven^{5,9,10}, zodat gedurende clozapinegebruik de eerste 18 weken wekelijks en later maandelijks controle van leukocyten plaats dient te hebben, hetgeen veel praktische bezwaren met zich meebrengt voor deze patiëntengroep. Modernere atypische anti-psychotica, zoals quetiapine kennen deze bezwaren niet, maar zijn minder goed onderzocht voor deze indicatie. Bij zowel clozapine modernere middelen zijn extrapyramidale verschijnselen niet geheel uit te sluiten. In casus A kon het anti-psychoticum probleemloos worden afgebouwd. De geringe ervaring in de literatuur laat zien, indien er toch al gestart is met een anti-psychoticum, dat na het starten van rivastigmine dit anti-psychoticum meestal probleemloos kan worden afgebouwd.^{5,11,12}

Dosering acetyl-cholinesterase remmer: titratie snelheid en hoogte dosis

Rivastigmine kon voor deze behandeling sneller worden opgehoogd dan hetgeen gebruikelijk is bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer, zonder dat de frequentie van bijwerkingen toenam. De voor de ziekte van Alzheimer minst effectieve dosering van 6 mg per dag, werd bij onze patiënten bereikt na respectievelijk 13, 8 en 6 dagen. Bij deze dosering waren de hallucinaties verdwenen bij alle patiënten. Het is niet bekend of de maximale dosering van 12 mg per dag, die gebruikelijk is bij de ziekte van Alzheimer ook voor deze indicatie nagestreefd moet worden. Bij patiënt C bleek 3 mg rivastigmine per dag onvoldoende. Bij patiënt B bleef de dosering 6 mg per dag; bij de overige twee patiënten werd de dosis poliklinisch opgehoogd tot 12 mg per dag. In twee open label trials met een positief effect op hallucinaties bij de ziekte van Parkinson bij in totaal 16 van de 20 patiënten, werd

bij slechts 4 patiënten de 12 mg rivastigmine bereikt na gemiddeld ruim 3 maanden.^{11,12} Het lijkt erop dat het niet noodzakelijk is om bij iedereen 12 mg rivastigmine per dag voor deze indicatie na te streven. Lange termijn data zijn in de literatuur echter niet bekend.

Anti-parkinson medicatie

Bij alle 3 de casussen werd de anti-parkinson medicatie verlaagd. Bij casus A en B werd de entacapone gestaakt, waardoor de totale effectieve l-dopa dosering met ongeveer 30% werd verminderd en bij casus C de werd de dopamine agonist pergolide gestaakt. Gelet op de laatste inzichten zou men de dopamine medicatie ongewijzigd kunnen laten, indien een overdosering op klinische gronden onaannemelijk is.⁵ In deze casussen is hier echter anders over geoordeeld. Juist tijdens een klinische opname is het mogelijk om meer gedifferentieerd te behandelen. Na verdwijnen van de hallucinaties bij onze patiënten en het bereiken van minimaal 6 mg rivastigmine per dag, werd bij casus A en C de anti-parkinson medicatie weer opgehoogd, zonder recidief hallucinaties en met verbetering van de mobiliteit. Het kunnen ophogen van de anti-parkinson medicatie na toevoegen van rivastigmine is in de literatuur nog niet beschreven, onder andere omdat dit protocollair niet toegestaan was in een aantal onderzoeken.^{11,12} Hierbij is niet uit te sluiten dat de motoriek in casus B en C mede verbeterde doordat de patiënten sneller mentaal weer in staat waren te mobiliseren, ondersteund door adequate dosering antiparkinson medicatie.

Conclusie

De waarde van deze klinische les ligt in het feit dat het therapeutisch dilemma van de behandeling van hallucinaties en intolerantie van anti-parkinson medicatie bij niet dementerende patiënten met de ziekte van Parkinson, waarvoor opname noodzakelijk was in het algemeen ziekenhuis, door het toevoegen van rivastigmine minder groot wordt en dat in relatief korte tijd hallucinaties

verdwijnen en er een verbetering wordt gezien van de mobiliteit. De vele vragen die resteren, zoals wanneer toevoegen van welk anti-psychoticum, het effect van het aanpassen van de anti-parkinson medicatie alleen, de snelheid van optitreren van de rivastigmine en de noodzakelijke dosering van rivastigmine, als ook de lange termijn effecten, maken prospectieve gerandomiseerde trials naar deze indicatie noodzakelijk.

Literatuur

- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol* 2002;249:419-23.
- Goetz CG, Stebbings GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:669-71.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-45.
- Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. An update. *J Neurol* 2004;251:795-804.
- Laar van T. Achtergrond en behandeling van cognitieve stoornissen en hallucinaties bij de ziekte van Parkinson. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie* 2006;107:32-9.
- Lemstra AW, Eikelenboom P, Gool v WA. Cholinerg deficiëntie syndroom als een indicator voor cholinesterase remmers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2201-3.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P-F et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
- Emre M, Aarsland d, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with parkinson's disease. *N Eng J Med* 2004;351:2509-18.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease. Safety considerations. *Drug safety* 2003;26(9):643-659.
- Finkel SF. Pharmacology of antipsychotics in the elderly: a focus on atypicals. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:S258-S265.
- Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: A case series. *Current medical research and opinion* 2002;18:258-264.
- Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Movement Disorders* 2001;16:1171-4.