

De effecten van donepezil bij Downsyndroom

E.F.G. de Beer, Faculteit Farmacie Universiteit Utrecht

Samenvatting

Donepezil is een cholinesteraseremmer die in de Verenigde Staten en enkele Europese landen is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van milde tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer. Het geneesmiddel verhoogt de acetylcholine-activiteit in de hersenen, waardoor de cognitieve functie van de patiënt verbetert. Het farmacologisch profiel is gunstig; de bijwerkingen zijn mild en er kan met een eenvoudig doseerschema worden gewerkt. Het gebruik van donepezil bij Alzheimerpatiënten verbetert de cognitieve functie gedurende 3 tot 6 maanden, en vertraagt de achteruitgang ervan gedurende een jaar. Een verbetering op het gebied van gedrag en dagelijks functioneren is niet duidelijk vastgesteld.

Personen met Downsyndroom lopen vanwege genetische factoren een groter risico op de ziekte van Alzheimer. Ook bij deze populatie lijkt het gebruik van donepezil een positief, maar niet significant, effect te laten zien op het cognitief functioneren. De gedragsstoornissen, die met de ziekte van Alzheimer verband houden, verbeteren niet. Er is geen verschil in de frequentie en de ernst van de bijwerkingen ten opzichte van

onderzoeken bij andere groepen. De onderzoeken zijn klein van opzet en zijn vaak uitgevoerd zonder controlegroep. Verdere studies zijn noodzakelijk om te kunnen concluderen of donepezil een klinisch relevant effect heeft op het verloop van de ziekte van Alzheimer bij patiënten met Downsyndroom.

Wellicht kan donepezil worden ingezet bij andere cognitieve problemen van deze groep mensen, maar ook hiervoor is nog te weinig onderzoek verricht. Door het gunstige farmacologische profiel en de ervaring die met dit middel is opgedaan bij Alzheimerpatiënten, is het gerechtvaardigd en wenselijk om onder goed opgezette klinische begeleiding onderzoek te doen naar de inzetbaarheid van donepezil bij mensen met Downsyndroom.

De auteur

Erik de Beer werd geboren op 23 februari 1978 te Rucphen. Gestart met de opleiding Farmacie aan de Universiteit Utrecht in 1998. Onderzoeksstage gedaan naar de kinetiek van het antibioticum vancomycine bij pasgeborenen, in het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Naar aanleiding van de resultaten zijn twee wetenschappelijke publicaties verschenen. Doctoraal op 24 april 2003.

Inhoudsopgave

1. Inleiding	2
2. Pathologie en klinisch beeld van Downsyndroom	3
Het syndroom van Down	
Overeenkomsten en verschillen in de neuropathologie met de ziekte van Alzheimer	
Klinisch beeld van de ziekte van Alzheimer in de reguliere populatie	
Klinisch beeld van het syndroom van Down	
3. Het geneesmiddelprofiel van donepezil	4
Ontwikkelingen in de farmacotherapie bij de ziekte van Alzheimer	
Werkingsmechanisme van donepezil	
Kinetiek	
Interacties	
Bijwerkingen	
Donepezil ten opzichte van andere ChEI's	
4. De effecten van donepezil bij patiënten met de ziekte van Alzheimer	6
Algemene toelichting bij de onderzoeken	
De effecten van donepezil op het algemeen klinisch beeld	
De effecten van donepezil op het cognitief functioneren	
De effecten van donepezil op het gedrag	
De effecten van donepezil op het uitvoeren van dagelijkse taken	
Bijwerkingen	
Samenvatting	
5. De effecten van donepezil bij personen met Downsyndroom en de ziekte van Alzheimer	9
Meetmethodes	
Opzet van de studies	
De effecten van donepezil op het algemeen klinisch beeld	
De effecten van donepezil op het cognitief functioneren	
De effecten van donepezil op het niet-cognitief functioneren en het gedrag	
De effecten van donepezil op aanpassingsstoornissen	
Opvattingen van verzorgers en/of artsen	
Bijwerkingen	
6. De effecten van donepezil bij personen met Downsyndroom zonder Alzheimer-pathologie	11
7. Discussie en Conclusie	12
Discussie	
Conclusie	
8. Referenties	14

1. Inleiding

Mensen met Downsyndroom hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer ten opzichte van mensen zonder dit syndroom. De gevolgen van deze ziekte zijn rampzalig voor de patiënt en ingrijpend voor de familieleden. Patiënten lijden onder de geleidelijk sterker tot uiting komende geestelijke achteruitgang en familieleden en verzorgers moeten steeds intensiever hulp en bijstand verlenen. Vaak worden patiënten depressief en krijgen ze last van gedragsproblemen.

De laatste decennia is er intensief onderzoek verricht naar een behandeling van de ziekte van Alzheimer. Medicijnen die de ziekte genezen of voorkomen zijn nog niet ontdekt. Wel zijn er sinds 1993 geneesmiddelen op de markt gekomen die het ziekteproces vertragen voor een bepaalde periode. Dit zijn de zogenaamde cholinesteraseremmers.

Eén van deze middelen is Aricept™ of donepezil. Dit geneesmiddel is geregistreerd in de VS en een aantal Europese landen, maar niet in Nederland. Er is weliswaar door fabrikant Pfizer een aanvraag tot registratie ingediend, maar deze is afgewezen door de registratiecommissies van zowel de Europese Unie als Nederland. Deze afwijzing is waarschijnlijk te wijten aan het beperkte effect dat donepezil zou hebben in de behandeling van de ziekte van Alzheimer, en een gebrek aan toegevoegde waarde ten opzichte van andere medicijnen die wel geregistreerd zijn voor dit doel. De Commissie Farmaceutische Hulp, die registratieaanvragen in Nederland behandelt, geeft echter geen informatie over de reden van afwijzing.

Er is de laatste jaren bij Alzheimerpatiënten veel ervaring opgedaan over de werking van donepezil. Recent zijn er eveneens enkele studies verricht naar de effecten bij mensen met Downsyndroom met de ziekte Alzheimer, maar deze zijn minder uitgebreid van opzet. Daarnaast zijn er ook onderzoeken gestart die moeten uitwijzen of donepezil voor andere ziektebeelden dan Alzheimer kan worden ingezet. In januari van dit jaar is er een artikel verschenen op dat gebied, namelijk over de effecten van donepezil op taalachterstanden bij mensen met Downsyndroom.

In deze literatuurstudie wordt een beeld geschetst van de toepasbaarheid van donepezil op mensen met Downsyndroom, waarbij de effecten op Alzheimersymptomen worden beschreven. Vanwege de weinige publicaties op dit gebied zal er echter ook uitgebreid aandacht worden besteed aan studies bij Alzheimerpatiënten zonder Downsyndroom, zodat er een duidelijker beeld van de effecten kan worden gevormd. Daarnaast zal in een apart hoofdstuk het onderzoek worden beschreven bij personen met Downsyndroom zonder Alzheimer.

Het accent van deze studie zal echter liggen op de behandeling van Alzheimersymptomen. Allereerst zullen de ziektebeelden van Downsyndroom en de ziekte van Alzheimer worden behandeld, vervolgens komen de eigenschappen van donepezil aan bod, waarna de resultaten worden beschreven van onderzoeken op Alzheimerpatiënten met en zonder Downsyndroom.

2. Pathologie en klinisch beeld van Downsyndroom

Downsyndroom

Downsyndroom is een erfelijke aandoening, waarbij het chromosoom 21 zich niet als paar, maar als trio bevindt in het genmateriaal. Het komt voor bij gemiddeld één op de 1000 geboortes en heeft een karakteristiek fenotype, wat zich onder andere uit in een andere vorm van de hersenen. Ten opzichte van personen zonder Downsyndroom is er bij mensen met Downsyndroom over het algemeen sprake van een lager gewicht van de hersenen, een typische frontocaudale verkorting en een kleinere frontaalkwab. Daarnaast heeft de para-hippocampale gyrus een afwijkende structuur en is de hippocampus kleiner dan bij de gezonde populatie (Hof e.a., 1995; Schapiro e.a., 1988).

Het is onduidelijk of er een relatie bestaat tussen de genoemde anatomische verschillen en het tot uiting komen van een bepaald ziektebeeld (Lott & Head, 2001) Op microscopisch niveau is eveneens een groot aantal verschillen aan te wijzen. Autopsie-studies hebben uitgewezen dat de dichtheid van de neuronen in de hippocampus, de neocortex en de subcorticale structuren lager is, en dat deze afwijkende structuren reeds bij de geboorte aanwezig zijn. De neuronen zijn minder vertakt, hebben minder uitlopers, hebben een slechtere geleiding en dragen slechter signalen over naar de omgeving (Hof e.a., 1995; Visser, 1996).

De concentraties van de neurotransmitters acetylcholine en dopamine zijn op jonge leeftijd normaal, maar er is wel een lager gehalte aan noradrenaline in de cortex waargenomen (Visser, 1996). Ook hebben personen met Downsyndroom een hogere metabole activiteit in de hersenen bij het uitvoeren van taken (Lott & Head, 2001).

Overeenkomsten en verschillen in de neuropathologie met de ziekte van Alzheimer

Er is bij mensen met Downsyndroom sprake van een leeftijdsafhankelijk proces van neurodegeneratie, dat grote overeenkomsten vertoont met de ziekte van Alzheimer (Lott & Head, 2001). De meest kenmerkende overeenkomst is het neerslaan van eiwitten in de hersenen, die voornamelijk bestaan uit β -amyloïd ($A\beta$). In een later stadium ontstaan er typische structuren, de zogenaamde *plaques* en *fibrillen*, ook wel fibrillaire of seniele plaques (SP's) en neurofibrillaire tangles (NFT's) genoemd (Schupf, 2002). Seniele plaques bestaan uit extracellulaire afzettingen van amyloïd-materiaal (voornamelijk β -amyloïd) en worden geassocieerd met verstoorde neuronale processen.

Na het 70^e levensjaar zijn er bij 75 procent van de algemene populatie SP's waar te nemen. Er zijn ook niet-fibrillaire plaques (diffuse plaques) gevonden in de hersenen. Deze worden meestal al op jongere leeftijd aangetroffen en zijn niet geassocieerd met neuronale degeneratie. Wel kunnen ze na verloop van tijd transformeren naar de maligne vorm. Neurofibrillaire tangles zetten zich af in het cytoplasma van neuronen en bestaan uit gefosforyleerde fibrillaire eiwitten. Door deze afzettingen is het neuron niet meer in staat om het cytoskelet van de cel goed te onderhouden, waardoor dit neuron uiteindelijk afsterft.

Bepaalde plaatsen in de hersenen worden sneller aangetast dan andere. Vooral in de hippocampus en de frontale cortex zijn hoge concentraties NFT's aangetroffen (Munoz & Feldman, 2000). β -amyloïd ontstaat uit het Amyloïd Precursor Proteïne (APP), waarvan het gen is gelegen op chromosoom 21. Omdat dit chromosoom bij mensen met Downsyndroom

in drievoud aanwezig is, vindt er bij deze groep een overexpressie plaats van APP (Schupf, 2002). Het proces van eiwitafzetting in de hersenen vangt eerder aan dan bij gezonde individuen. Op dertigjarige leeftijd worden reeds bij 50 procent van de mensen met Downsyndroom $A\beta$ -ophopingen gevonden. De concentratie van deze plaques neemt toe met de leeftijd. In eerste instantie zijn ze alleen in de hersenlagen aan de oppervlakte van de frontale en enthorinale cortex te vinden, maar naarmate de patiënt ouder wordt verschijnen er ook afzettingen in de diepere lagen (Lott & Head, 2001).

Polymorfisme in het gen dat codeert voor apolipoproteïne E (APOE) is geassocieerd met het risico op late-onset-Alzheimer. Deze vorm uit zich op latere leeftijd en komt het meest voor. Er zijn 3 allelen bekend van APOE, te weten $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ en $\epsilon 4$. Bij onderzoek op een patiëntengroep met late onset-Alzheimer is vastgesteld dat de frequentie van vóórkomen van minstens één $\epsilon 4$ -allel groter is dan bij de gemiddelde populatie. Verder zou een $\epsilon 4$ -genotype ervoor zorgen dat het ziektebeeld zich vroeger manifesteert. De aanwezigheid van één of meerdere $\epsilon 2$ -allelen zou juist een vertragend of beschermend effect op de aanvang van de ziekte hebben. Bij personen met Downsyndroom is de invloed van het $\epsilon 2$ -allel eveneens aangetoond in verschillende studies, maar de rol van het $\epsilon 4$ -allel blijft onduidelijk (Schupf, 2002).

Er is nog een ander proces waarbij er een relatie bestaat tussen de ziekte van Alzheimer en Downsyndroom, namelijk dat van de *oxidatieve stress*. Hiervan is sprake als er een snellere afbraak van weefsels plaatsvindt door middel van oxidatie. Oxidatieve stress kan ontstaan door verstoring van de concentratie van superoxide dismutase (SOD-1), een en-

zym waarvan het gen gelegen is op chromosoom 21 (Lott & Head, 2001). Dit enzym speelt een sleutelrol bij het metabolisme van vrije zuurstofradicalen (Hof e.a., 1995). Bij muizen met trisomie 16 (een diermodel voor Downsyndroom) is aangetoond dat de oxidatie van eiwitten vijftig procent hoger is dan bij wildtype muizen. Bij mensen met Downsyndroom en Alzheimer is de concentratie van SOD-1 in rode bloedcellen gecorreleerd met de mate van mentaal dysfunctioneren. Verder is de oxidatie van A β en eerste stap in de vorming seniele plaques. Het is echter onduidelijk of er een relatie bestaat tussen dit proces en SOD-1 (Lott & Head, 2001).

Ook op neurotransmitterniveau bestaan duidelijke overeenkomsten tussen Downsyndroom en de ziekte van Alzheimer. De veranderingen blijken betrekking te hebben op alle systemen, maar vooral het cholinerge systeem is ernstig aangetast. De concentraties van acetylcholine (ACh), acetylcholinetransferase (speelt een rol bij de vorming van ACh) en acetylcholinesterase (speelt een rol bij de afbraak van ACh) zijn bij oudere personen met Downsyndroom steeds lager dan bij jongere. Ook de gehalten aan dopamine, serotonine en noradrenaline zijn verlaagd (Visser, 1996).

Klinisch beeld van de ziekte van Alzheimer in de algemene populatie

De ziekte van Alzheimer kenmerkt zich door een progressieve geestelijke aftakeling, die zeer geleidelijk plaatsvindt. Het is een vorm van dementie. Bij alle typen dementie is er sprake van een terugval in cognitief vermogen bij een intact bewustzijn. Onder cognitie verstaat men het vermogen om complexe situaties te begrijpen en in functie hiervan aan te pakken. Het cognitief functioneren of de intelligentie wordt weergegeven met het intelligentiequotiënt (IQ), waarbij een IQ van 100 de intelligentie aangeeft van een gemiddeld persoon uit de doorsnee populatie.

Dementie van het Alzheimerstype heeft een vroeg beginnende (jonger dan 65 jaar) en een laat beginnende (ouder dan 65 jaar) vorm, maar de verschillen in klinisch beeld tussen deze twee vormen zijn niet groot. Laat beginnende of late

onset Alzheimer komt het meest voor (Vandereycken e.a., 2000). Drie tot elf procent van de populatie van 65 jaar en ouder lijdt aan Alzheimer. In de leeftijdscategorie boven de 60 jaar verdubbelt het vóórkomen ervan iedere 5 jaar (American Psychiatric Association, 1994). Het beginstadium wordt gekarakteriseerd door licht geheugenverlies, maar later, als de ziekte zich verder door de hersenen verspreidt, ontstaat er een typisch klinisch beeld met de volgende kenmerken:

Cognitieve stoornissen. De vroegste symptomen van Alzheimer bestaan meestal uit klachten van geheugenverlies, die wel door de patiënt worden ondervonden maar nog niet door de arts kunnen worden aangetoond. Problemen met het korte termijngeheugen, het vinden van woorden en het benoemen van gebeurtenissen, alsmede oriëntatie en concentratie worden manifest in de eerste stadia van de ziekte. Latere stadia worden gekarakteriseerd door ernstige disoriëntatie, moeite met spreken, waarneming en het maken van doelgerichte bewegingen, vertraging van informatieverwerking en het onvermogen om het uitvoeren van taken te organiseren.

Gedragsstoornissen. Vaak gaan de cognitieve symptomen samen met veranderingen in het gedrag. Frequent waargenomen worden agressie, woede-uitbarstingen, aanvallend gedrag, dwalen, herhaald manipuleren van objecten, verstoorde slaap en incontinentie. Het gedrag wordt over het algemeen meer op zichzelf gericht, geagiteerder en passiever. De problemen met het gedrag uit zich ernstiger naarmate de progressie van de ziekte sneller is.

Neuropsychiatrische symptomen. Bij Alzheimerpatiënten treden regelmatig symptomen van depressie op. Ook worden vaak psychotische symptomen waargenomen zoals wanen en hallucinaties.

De enige manier om de diagnose met 100 procent zekerheid te stellen, is na overlijden door het vaststellen van seniele plaques en neurofibrillaire tangles in de hersenen. Een non-invasieve methode is nog niet gevonden. Veel onderzoek is verricht naar het diagnosticeren middels radiologie, maar vooral milde vormen van Alzheimer zijn met deze technieken

lastig vast te stellen (American Psychiatric Association, 1994).

Klinisch beeld van Downsyndroom

Bij personen met Downsyndroom is er sprake van een sterk wisselend niveau van verstandelijk functioneren. Het IQ ligt op volwassen leeftijd tussen de 20 en de 90, maar de verschillen hierin lopen van persoon tot persoon sterk uiteen. Het IQ wijzigt met de leeftijd en wordt positief beïnvloed door een stimulerende sociale omgeving. Het sociaal functioneren is maar ten dele afhankelijk van het IQ en is vaak beter dan wat men zou verwachten op basis van het IQ (Visser, 1996).

Kinderen en adolescenten met Downsyndroom hebben vrijwel zonder uitzondering taal- en expressieachterstanden ten opzichte van normale leeftijdsgenoten, maar ook deze variëren sterk per persoon (Heller e.a., 2003). Op latere leeftijd (ongeveer na het 40^e levensjaar) manifesteren zich bij een groot aantal van deze mensen de klinische symptomen van de ziekte van Alzheimer. (Visser, 1996). Een toename van depressie, onverschilligheid en verminderde sociale communicatie kenmerken het eerste stadium hiervan bij personen met Downsyndroom (Lott & Head, 2001). Het is echter lastig om deze beginsymptomen vast te stellen, omdat deze zich moeten manifesteren bovenop de reeds aanwezige cognitieve problemen.

Bij een verdere progressie van de ziekte wordt ook de mentale terugval manifest, waarbij een verband met de vorming van SP's en NFT's zeer waarschijnlijk is, alsmede de daarmee samenhangende steeds groter wordende tekorten van neurotransmitters (Visser, 1996). Met name cholinerge tekorten op specifieke plaatsen in de hersenen worden geassocieerd met een verminderd geheugen en daarmee ook met de ziekte van Alzheimer (Hemingway-Eltomey & Lerner, 1999).

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de ontwikkeling van een geneesmiddel tegen de ziekte van Alzheimer. In het volgende hoofdstuk worden deze ontwikkelingen verder belicht.

3. Het geneesmiddelprofiel van donepezil

Ontwikkelingen in de farmacotherapie bij de ziekte van Alzheimer

In het onderzoek naar een werkzame therapeutische interventie tegen de ziekte van Alzheimer is men vanuit verschillende invalshoeken te werk gegaan. Op het gebied van de oxidatieve schade zijn er studies gedaan naar de effecten van anti-oxidanten. Deze stoffen zouden

neuronen beschermen tegen de oxidatieve invloed van vrije radicalen. Onderzoek met het anti-oxidant vitamine E bij Alzheimerpatiënten uit de reguliere populatie heeft uitgewezen dat toepassing van deze stof de noodzakelijke opname in een verpleeghuis vertraagt ten opzichte van een placebogroep. Een studie naar de effecten van Vitamine E bij personen

met Downsyndroom moet nog worden uitgevoerd (Lott & Head, 2001).

Andere onderzoeken richten zich meer op het remmen van de vorming van neurotoxische eiwitaggregaten, bijvoorbeeld door het toepassen van peptiden die de specifieke structuren van gefibrilleerd β -amyloïd afbreken (Hetényi e.a., 2002), of door het ontwikkelen van medi-

cijnen die peptiden afbreken die bijdragen aan de vorming van deze fibrillen (Pepys e.a., 2002). Verder zijn er onderzoeken gaande naar de beschermende effecten van oestrogeen (Kim e.a., 2001) en testosteron (Pike, 2001) op hersenzenuwen.

Het meeste resultaat is echter geboekt op het gebied van medicijnen die corrigeren voor de verlaagde cholinerge neurotransmissie, en de daarmee gepaard gaande cognitieve achteruitgang. De meeste ervaring is opgedaan met de cholinesteraseremmers (ChEI's). Dit zijn de enige medicijnen die uitgebreid zijn geëvalueerd in placebogecontroleerde studies op Alzheimerpatiënten. Donepezil behoort tot deze groep en is, voor de behandeling van lichte tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer, geregistreerd in de Verenigde Staten en enkele EU-landen, waaronder Frankrijk, Groot-Brittannië en Duitsland (Grutzendler & Morris, 2001; Jann e.a., 2002). In 1998 is rivastigmine, als enige geneesmiddel uit de groep, toegelaten tot de Nederlandse markt (Gool, 2000). Naast donepezil en rivastigmine behoren ook tacrine, galantamine, physostigmine, eptastigmine en metrifonaat tot de ChEI's (Grutzendler & Morris, 2001).

Werkingsmechanisme van donepezil

Cholinesterase-remmers oefenen een remmende werking uit op cholinesterases, zodat de afbraak van acetylcholine wordt verminderd. Er zijn twee types cholinesterasen bekend, te weten acetylcholinesterase (AChE) en butyrylcholinesterase (BChE). Acetylcholinesterase wordt vooral aangetroffen in de hersenen, dwarsgestreept spierweefsel en rode bloedcellen, terwijl butyrylcholinesterase voornamelijk perifeer wordt gevonden in glad spierweefsel en plasma (Dooley & Lamb, 2000). Laatstgenoemd enzym is echter ook centraal aanwezig.

In een onderzoek van Guillozet et al. (1997) zijn hoge concentraties BChE gevonden in amyloïde plaques. Naast de remming van acetylcholine verhogen cholinesterases de afgifte van APP. Donepezil remt acetylcholinesterase sterker dan butyrylcholinesterase, met een AChE/BChE-ratio van 1265:1, vanwege een specifieke binding aan aminozuren die bij BChE afwezig zijn (Jann e.a., 2002). Door de sterke selectiviteit voor AChE is de perifere werking van donepezil minimaal, wat bijdraagt aan een gunstig bijwerkingenprofiel (Grutzendler & Morris, 2001).

AChE uit de frontale cortex van individuen met matige tot ernstige vormen van Alzheimer wordt minder sterk geremd dan AChE uit hetzelfde hersengebied bij gezonde proefpersonen. Voor de remming van AChE uit seniele plaques is een IC₅₀ waargenomen die 9- tot 3000-maal hoger ligt dan voor de remming

van AChE uit andere delen van de hersenen. Dit betekent dat er een concentratie donepezil nodig is die 9 tot 3000 maal hoger moet zijn dan normaal om de concentratie AChE op die plaats in de hersenen voor de helft te verlagen (Dooley & Lamb, 2000).

Recente publicaties tonen aan dat donepezil niet alleen werkzaam is op het cholinerge systeem, maar dat de stof ook van invloed is op het APP-metabolisme en β -amyloïdaggregatie (Borroni e.a., 2002; Bartolini e.a., 2003). Van APP zijn drie vormen bekend met een verschillend molecuulgewicht die in een vaste verhouding in bloedplaatjes aanwezig zijn.

Bij Alzheimerpatiënten is de APP-vorm met het hoogste molecuulgewicht relatief minder aanwezig ten opzichte van de andere twee vormen. Bij een studie op 25 patiënten met een beginnende vorm van Alzheimer is geconstateerd dat donepezil de APP-ratio na vier weken behandeling terug op normale waarden brengt. Dit is echter niet het geval bij patiënten met een APOE 4-genotype. Wat het effect is van de APP-ratio op de ziekte van Alzheimer is niet beschreven (Borroni e.a., 2002). Een in vitro-studie van Bartolini et al. (2003) toont aan dat AChE als co-factor bijdraagt in het vormen van β -amyloïdfibrillen, en dat donepezil dit proces remt.

Kinetiek

Het farmacokinetisch profiel van donepezil is slechts getest bij gezonde proefpersonen, bejaarde mensen en patiënten met een verminderde lever- en nierfunctie. Gegevens over distributie in de hersenen zijn niet beschikbaar.

Na orale toediening wordt donepezil volledig opgenomen uit het maagdarmkanaal. De aanwezigheid van voedsel heeft hierop geen invloed. De hoogste plasmaconcentratie wordt 2,4 tot 4,4 uur na toediening bereikt. Donepezil bindt sterk aan plasma-eiwitten (96%). De kinetiek van donepezil verloopt lineair. Als de dosis met een bepaalde waarde wordt verhoogd, dan zal de concentratie in het bloed evenredig toenemen. Zodoende is deze concentratie bij een bepaalde dosis (verhoging) goed te voorspellen. Bij herhaalde toediening van 5 of 10 mg per dag wordt er een gelijkblijvende concentratie in het bloed waargenomen na 14 tot 22 dagen.

Het metabolisme van donepezil vindt voornamelijk plaats in de lever. De leverenzymen CYP3A4 en CYP2D6 vormen een aantal metabolieten, waarvan alleen 6-O-desmethyldonepezil nog werkzaam is. De belasting van donepezil op het CYP-systeem is echter minimaal. De concentratie die nodig is om de helft van deze enzymen te bezetten is 50 tot 130 $\mu\text{mol/L}$, terwijl de therapeutische plasmaconcentratie van donepezil 164 nmol/L be-

draagt. Zowel via de nieren als via de lever wordt een deel van de dosis uitgescheiden.

De snelheid waarmee een stof uit het lichaam wordt verwijderd, is af te lezen aan de *eliminatiehalfwaardetijd* ($t_{0,5}$). Deze bedraagt voor donepezil 50 tot 80 uur. Dit is de tijd die nodig is om de helft van de stof uit het lichaam te verwijderen. Door deze lange halfwaardetijd kan er worden volstaan met eenmaal daags doseren. Bij oudere mensen is de $t_{0,5}$ significant langer, namelijk 60 tot 105 uur. Ook de absorptie verloopt trager bij deze groep. Er zijn geen veranderingen in de kinetiek waargenomen bij personen met een verminderde nier- of leverfunctie bij toediening van een eenmalige dosering van 5 mg donepezil (Dooley & Lamb, 2000; Jann e.a., 2002).

Interacties

Van verschillende (groepen) geneesmiddelen zijn er onderzoeken gedaan naar interacties met donepezil. Gelijktijdige toediening van cimetidine en donepezil geeft een hogere maximale concentratie voor donepezil. Ook blijft de stof langer in hogere concentraties in het bloed aanwezig. Ketoconazol is een sterke remmer van het leverenzym CYP3A4 en verandert gedurende zeven dagen van gelijktijdige toediening aanzienlijk het farmacokinetisch profiel van donepezil. Doordat er minder CYP3A4 aanwezig is, wordt donepezil minder snel afgebroken. De plasmaconcentratie bereikt een hoger maximaal niveau, de concentratie blijft tijdens de eliminatiefase hoger dan normaal, en bij herhaalde toediening treedt er een grotere stapeling op van donepezil in het lichaam. De kinetiek van ketoconazol verandert niet.

Er zijn enkele case-reports beschreven waarin melding wordt gemaakt van een mogelijke interactie met paroxetine, sertraline, risperidon en thioridazine. Een verklaring hiervoor zou de remming zijn van leverenzymen van het CYP450-systeem door deze stoffen. Donepezil geeft geen interactie met theophylline, digoxine en warfarine (Jann e.a., 2002).

Tenslotte is er op basis van het werkingsmechanisme van donepezil een interactie te verwachten tussen deze stof en medicijnen met een remmende werking op het centrale cholinerge systeem. Deze zogenaamde centraal werkende parasymphaticolytica worden voornamelijk ingezet bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. Tot deze groep middelen behoren biperideen, dextetamide, orfenadrine, procyclidine en trihexifenidyl. Van lokaal en/of perifeer werkende parasymphaticolytica (zoals ipatropiumbromide bij asthma) zijn deze interacties veel minder te verwachten, maar ook bij gebruik van deze middelen is voorzichtigheid geboden.

Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van donepezil zijn mild, van voorbijgaande aard en gerelateerd aan het cholinerge systeem. Bij een dosis van 10 mg treden bijwerkingen frequenter op, vergeleken met placebo. De incidentie van bijwerkingen bij doses van 5 mg en placebo is gelijk. Gemelde klachten (voornamelijk bij een 10 mg-dosering) zijn misselijkheid, diarree, slapeloosheid, braken, vermoeidheid en spierkrampen. Dit zou te wijten kunnen zijn aan een forse verhoging van de dosis over een korte periode. Er is daarom voorgesteld te starten met een dosis van 5 mg, en deze vervolgens tot een dosis van 10 mg te titreren over een periode van 6 weken.

Een ander voorstel is de dosis na 4 tot 6 weken te verhogen van 5 naar 10 mg (Dooley & Lamb, 2000). Een veel voorkomende bijwerking is urine-incontinentie, optredend bij 7 procent van de donepezilgebruikers. Het probleem is meestal van voorbijgaande aard en treedt in de meeste gevallen op na een verhoging van de dosis (Hashimoto e.a., 2000). Het aantal ernstige bijwerkingen dat tijdens de behandeling optreedt, is niet duide-

lijk afhankelijk van de dosis. Incidenteel gemelde, ernstige klachten, waarbij er een relatie wordt vermoed met donepezilgebruik, zijn maagbloedingen, ischemische aanvallen, spraakverlies en tremor. Tijdens het gebruik vertraagt de hartslag, maar dit is niet significant ten opzichte van placebo (Dooley & Lamb, 2000).

Donepezil ten opzichte van andere ChEI's

Een groot verschil tussen donepezil en andere ChEI's is een verminderd optreden van perifere bijwerkingen van de eerste, vanwege de verminderde affiniteit voor butyrylcholinesterase en de sterkere binding aan acetylcholinesterase (Grutzendler & Morris, 2001). Vanwege deze sterkere selectiviteit voor AChE is op theoretische gronden aan te nemen dat donepezil door de patiënt beter zal worden verdragen dan andere ChEI's. Rivastigmine en tacrine remmen AChE en BChE in gelijke mate, terwijl galantamine een grotere affiniteit heeft voor AChE, maar minder uitgesproken dan donepezil. De bijwerkingen van ChEI's zijn meestal perifeer, cholinerg, en gerelateerd aan het maagdarmkanaal (braken,

diarree, kramp). Bij het gebruik van tacrine wordt vaak levertoxiciteit gemeld.

Het farmacokinetisch profiel van de ChEI's vertoont onderling grote verschillen. Donepezil heeft de langste halfwaardetijd, waardoor eenmaal daags doseren mogelijk is. Tacrine wordt meestal viermaal daags gedoseerd en rivastigmine twee- tot driemaal daags. De kinetiek van tacrine is niet lineair gerelateerd aan de dosering (verdobbeling van de dosis hoeft zodoende geen verdubbeling van de plasmaconcentratie te geven) en vertoont een grote variabiliteit tussen patiënten. De andere ChEI's vertonen wel een lineaire kinetiek.

Het metabolisme van alle ChEI's verloopt via de lever, met uitzondering van rivastigmine. Deze laatste wordt volledig via de nieren uitgescheiden, in tegenstelling tot de andere ChEI's, die zowel via de lever als de nieren geklaard worden (Jann e.a., 2002). De voordelen van donepezil ten opzichte van andere ChEI's bestaan dus vooral uit een gunstig bijwerkingenprofiel, waardoor de tolerantie beter wordt, en een lange halfwaardetijd, zodat er een eenvoudig doseerschema kan worden opgesteld.

4. De effecten van donepezil bij patiënten met de ziekte van Alzheimer

Zoals eerder gesteld vertonen veel personen met Downsyndroom op vroege leeftijd de pathologie van de ziekte van Alzheimer. In dit literatuuronderzoek worden de effecten van donepezil op het beloop van dit ziektebeeld bij deze patiëntengroep belicht. Er zijn echter niet zoveel publicaties verschenen die onderzoeken beschrijven naar de effecten van donepezil met betrekking tot mensen met Downsyndroom. Wel is er een groot aantal onderzoeken gepubliceerd waarbij een reguliere populatie is onderzocht, die Alzheimer-pathologie vertoont.

Over het algemeen is er gebruik gemaakt van grotere patiëntengroepen, een meer uitgebreide onderzoeksopzet en langere meetperiodes dan bij de onderzoeken op mensen met Downsyndroom. Om deze redenen is het van belang ook deze onderzoeken te bespreken. De lezer moet zich echter realiseren dat niet alle resultaten zonder meer vertaalbaar zijn naar personen met Downsyndroom. Dit is reeds duidelijk geworden bij de bespreking van de pathologie, en zal nader worden toegelicht in het hoofdstuk waarin de onderzoeken bij mensen met Downsyndroom worden besproken. In de discussie zal tenslotte een verdere nuancering worden aangebracht.

Algemene toelichting bij de onderzoeken

Bij het stellen van een diagnose en het meten van de progressie van de ziekte van Alzheimer wordt veelal gekozen voor een test, waarmee terugval in cognitief functioneren, gedrag en/of het uitvoeren van dagelijkse taken kunnen worden gemeten. Onder dat laatste wordt het vermogen verstaan om dagelijks terugkerende handelingen te kunnen uitvoeren, zoals wassen, aankleden, eten en telefoneren (Mohs e.a., 2001). De meest gebruikte testen zijn:

Clinical Dementia Rating- Sum of Boxes (CDR-SB). De CDR-schaal geeft een globaal beeld van de ernst van de ziekte van Alzheimer op een schaal van 4 punten, variërend van 0 (normaal, geen achteruitgang) tot 3 (ernstige achteruitgang). De CDR-scores van 3 cognitieve (geheugen, oriëntatie, inschattend/probleemoplossend vermogen) en 3 functionele (handelen in een groep, huis en hobby's, persoonlijke verzorging) schalen worden ingevuld door de verzorgers van de patiënt. De CDR-SB wordt berekend door de scores van de 6 schalen bij elkaar op te tellen (Mohs e.a., 2001). Alzheimerpatiënten stijgen gemiddeld 2,4 punten per jaar op de CDR-SB (Rogers e.a., 2000).

Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog). De ADAS-cog is een betrouwbare en gevoelige

neuropsychologische test, bestaande uit een schaal van 11 onderwerpen. De test wordt gebruikt om de ernst vast te stellen van cognitieve achteruitgang op specifieke gebieden (geheugen, taal, oriëntatie, verstand en het maken van doelgerichte bewegingen). Er kunnen tussen de 0 en 70 punten worden gescoord, waarbij er hoger wordt gescoord naarmate het cognitief functioneren verder achteruit gaat.

Gemiddeld stijgt een Alzheimer-patiënt 7 tot 11 punten per jaar op de schaal. De ADAS-cog is echter niet even gevoelig bij alle gradaties van de ziekte. Zo zullen personen met een zeer mild of zeer ernstig ziektebeeld slechts een gemiddelde stijging van 0 tot 5 punten per jaar te zien geven (Rogers e.a., 1998). Een afname met minstens 4 punten wordt als een klinisch relevante verbetering beschouwd. Tussen de 0 en 4 punten spreekt men van stabilisatie (College voor zorgverzekeraars, 2002)

Mini Mental State Examination (MMSE). Deze test wordt gebruikt voor het meten van het cognitief functioneren. Er wordt gebruik gemaakt van een schaal met 30 punten. Scores boven 26 zijn normaal, tussen 21 en 26 is er sprake van milde dementie, tussen 10 en 20 van matige dementie en onder 10 van ernstige dementie. De test wordt bij de patiënt afgenomen door een arts (Rocca e.a., 2002).

Met de MMSE wordt geen beeld verkregen van het functioneren op het gebied van het uitvoeren van taken. Kleine veranderingen in cognitief functioneren zijn moeilijk vast te stellen (Dooley & Lamb, 2000). Bij onbehandelde Alzheimerpatiënten is een gemiddelde terugval te verwachten van 2,8 punten per jaar (Rogers e.a., 2000).

Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Dit meetinstrument wordt gebruikt voor het vaststellen van (de ernst van) gedragsstoornissen en neuropsychiatrische symptomen. De 12 onderwerpen die worden gemeten zijn waanvoorstellingen, hallucinaties, agitatie/agressie, depressie, angst, euforie, apathie, irritatie, gremdheid, motoriek, slaapstoornissen en eetstoornissen. Hiervan worden de frequentie (0-4) en de ernst (0-3) bepaald en vermenigvuldigd, waarna de scores van alle onderwerpen bij elkaar worden opgeteld, zodat er een totaalscore van 0 tot 144 ontstaat (hoe hoger, hoe ernstiger de psychopathologie). De scores worden ingevuld door de verzorgers. Een onbehandelde Alzheimerpatiënt scoort na 26 weken gemiddeld 4 punten hoger (Tariot e.a., 2001).

In dit hoofdstuk worden de uitkomsten van tien onderzoeken behandeld, waarin de effecten van donepezil op patiënten met de ziekte van Alzheimer zijn gemeten. De karakteristieken van deze onderzoeken zijn terug te vinden in tabel 1. Naast een groot aantal dubbelblinde placebo gecontroleerde studies is er, ondanks de kans op minder betrouwbare uitkomsten, ook een aantal open label studies opgenomen in dit literatuuronderzoek. Deze keuze is gemaakt vanwege de lange tijd waarin de patiënten in deze onderzoeken zijn gevolgd. Zodoende kunnen ook de effecten van donepezil op de lange termijn worden geëvalueerd.

Van een klinisch relevante respons wordt bij de ziekte van Alzheimer gesproken wanneer verbetering van één van de functiedomeinen (cognitie, gedrag en het kunnen uitvoeren van dagelijkse taken) optreedt, bij het minstens stabiel blijven van de andere functiedomeinen (College voor zorgverzekeraars, 2002).

De effecten van donepezil op het algemeen klinisch beeld

Bij een aantal studies is bij de geïncludeerde patiënten de progressie van Alzheimer als geheel gemeten, zonder een opsplitsing te maken in subniveaus. Hiervoor zijn meestal de CDR-SB en de CIBIC+ gebruikt als meetmethoden. In tabel 2 zijn de resultaten opgenomen van het globaal functioneren na 1 jaar. In het algemeen wordt er enkele weken na de start van de therapie een verbetering geconstateerd in globaal functioneren. Na 12 tot 24 weken treedt er echter een verslechtering op en 12 weken verder zitten de patiënten weer terug op de baseline.

Deze achteruitgang zet vervolgens door, maar gedurende een jaar functioneert de groep met donepezil gemiddeld beter dan de placebogroep (Doody e.a., 2001; Feldman e.a., 2001; Mohs e.a., 2001; Rogers e.a., 1998; Rogers e.a., 2000; Tariot e.a., 2001). In het onderzoek van Mohs et al. (2001) scoort de actieve groep significant beter dan de placebogroep gedurende 42 weken.

Rogers et al. (2000) constateert de eerste 26 weken op de CDR-SB-schaal geen verslechtering in functie en een stijging (=verslechtering) van 1,21 punten per jaar gedurende 3 jaar, terwijl een gemiddelde stijging van 2,4 punten per jaar wordt gezien bij onbehandelde patiënten. In het onderzoek van Tariot et al. (2001) wordt eenzelfde beeld gevonden en

vindt men geen significante verschillen tussen patiënten met milde of matige vormen van Alzheimer en patiënten die niet in deze categorie vallen.

In het onderzoek van Feldman et al. (2001) zijn personen onderzocht met matige tot ernstige vormen van Alzheimer (MMSE tussen 5 en 17). In deze groep is op de CIBIC+-schaal eveneens gedurende 12 weken een verbetering gezien. Na deze periode treedt er een verslechtering op en is men weer terug op de baseline na 24 weken. De placebogroep gaat vanaf de startdatum meteen achteruit in functie. Aan het eind van de studie is 63 procent van de donepezilgebruikers verbeterd of niet veranderd, tegen 42 procent van de placebogroep.

In het onderzoek van Rogers et al. (1998) is er na een behandeling van 24 weken een wash-out van 6 weken. Aan het eind van deze periode is er geen significant verschil meer waar te nemen op de CIBIC+ tussen de placebogroep en de donepezilgroep. De studie van Doody et al. (2001) laat het verschil in effect zien van een tussentijdse wash-out van 3 weken en een wash-out van 6 weken, na 12 resp. 24 weken therapie.

De groep met 12 weken behandeling en 3 weken wash-out zit gemiddeld nog boven de baseline. De patiënten blijven hier 24 weken na de wash-out boven zitten. De groep met 24 weken therapie en 6 weken wash-out is aan het eind van die wash-out teruggevallen naar de baseline en na herstart van de therapie blijft deze op hetzelfde niveau gedurende 12 weken. Patiënten die 10 mg gebruiken, gaan later achteruit dan 5 mg-gebruikers.

Winblad et al. (2001) maakt gebruik van de GBS als onderzoeksmethode en er wordt geconstateerd, dat er na vier weken een achteruitgang in functie is bij

Onderzoek	Groote onderzoeksgroep	Opzet	Meetmethodes	Duur	Inclusiecriteria	Dosering	Leeftijd gem. range
Doody et al. (2001)	5 mg/dag 311 10 mg/dag 315 placebo 315	Open label, placebogecontroleerd	ADAS-cog, CDR-SB	144 wk	MMSE score 10-26 CDR-SB-score 1 of 2	5 mg/dag, na 12 wk 10 mg/dag	
Evans et al. (2000)	282	Open label	ADAS-cog, MMSE	52 wk	MMSE 10-26	5 mg/dag	44-91
Feldman et al. (2001)	Donepezil: 144 Placebo: 146	Dubbelblind, placebogecontroleerd	CIBIC+, MMSE, SIB, DAD, IADL, PSM, NPI, FRS	24 wk	MMSE 5-17 FAST <7	5 mg/dag, na 4 wk 10 mg/dag	74 48-92
Matthews et al. (2000)	80	Open label	ADAS-cog, MMSE, NPI, NPI-D	78 wk	"Mild to moderate AD" (DSM IV)	5 mg/dag, na 4 wk 10 mg/dag	75 40-95
Mohs et al. (2001)	Donepezil 214 Placebo 217	Dubbelblind, placebogecontroleerd	ADFACTS, MMSE, CDR	54 wk	MMSE 12-20 CDR 1 of 2	5 mg/dag, na 4 wk 10 mg/dag	
Rocca et al. (2001)	25	Open label	ADAS-cog, MMSE, PSM	52 wk	"Mild to moderate AD" (DSM IV)	5 mg/dag, na 4 wk 10 mg/dag	73 71-83
Rogers et al. (1998)	5 mg/dg: 154 10 mg/dg: 157 placebo: 162	Dubbelblind, placebogecontroleerd	ADAS-cog, CIBIC+, MMSE	24 wk	MMSE 10-26, CDR 1 of 2	5 mg/dag of 10 mg/dag	> 50
Rogers et al. (2000)	133	Open label	ADAS-cog, CDR-SB	254 wk	"Mild to moderate AD" (DSM IV)	Start 3 mg/dag, stapsgewijs verhoogd naar 5/7/10 mg/dag	71
Tariot et al. (2001)	Donepezil 103 Placebo 105	Dubbelblind, placebogecontroleerd	NPI, CDR-SB, MMSE, PSM	24 wk	MMSE 5-26	5 mg/dag, na 4 wk 10 mg 2dd	86 64-102
Winblad et al. (2001)	Donepezil: 142 Placebo: 144	Dubbelblind, placebogecontroleerd	GBS, MMSE, PDS, NPI, GDS	52 wk	"Mild to moderate AD" (DSM IV), MMSE 10-26	5 mg/dag, na 4 wk 10 mg/dag	73

Tabel 1: Opzet van de onderzoeken naar de effecten van donepezil bij de ziekte van Alzheimer

Onderzoek	Globaal functioneren		Cognitief functioneren				Gedrag		Uitvoeren dagelijkse taken	
	CDR-SB na 1 jr	Overig	ADAS-cog na 1 jr		MMSE na 1 jr		NPI na 1 jr		Na 1 jr	
	donepezil	placebo	donepezil	placebo	donepezil	placebo	donepezil	placebo		
Doody et al. (2001)	-	-	+0,70*	+3,89*						
Evans et al. (2000)			+3,60		+0,9					
Feldman et al. (2001)		donepezil - ^{3#} , placebo - ^{2#} (CIBIC-)			+1,3 ^{##}	-0,3 ^{##}	donepezil +, placebo - (SIB)	-5,2 ^{##}	-1 ^{##}	donepezil - ^{##} , placebo - ^{##} (DAD)
Matthews et al. (2000)			+0,33		+1,82 ^S					
Mohs et al. (2001)	+	-			+1,4	+0,6 ^S				donepezil -, placebo - (ADFACS)
Rocca et al. (2001)			+2,10		-0,8					- (PSMS)
Rogers et al. (1998)	-0,01 ^{##} (5 mg/dag), -0,02 ^{##} (10 mg/dag)	-0,58 ^{##}	-0,67 ^{##} (5 mg/dag), -1,06 ^{##} (10 mg/dag)	+1,82 ^{##}	+0,2 ^{##} (5 mg/dag), +0,3 ^{##} (10 mg/dag)	-1,0 ^{##}				
Rogers et al. (2000)	+1,4		+2,46		-0,81					
Tariot et al. (2001)	-0,16 ^{##}	-0,72 ^{##}			-0,1 ^{##}	-0,9 ^{##}		-4,9	-2,3	donepezil - ^{##} , placebo - ^{##} (PSMS)
Winblad et al. (2001)		donepezil -, placebo - (GBS)			-0,3 ^S	-2,2				donepezil -, placebo - (PDS)

Tabel 2: Resultaten van de onderzoeken naar de effecten van donepezil bij de ziekte van Alzheimer

* = significantie t.o.v. baseline niet gemeten

S = niet significant t.o.v. baseline ($p > 0,05$)

= score na 6 wk

@ = score na 24 wk

+ = Hogere waarde t.o.v. baseline

- = Lagere waarde t.o.v. baseline

- = Grotere verslechtering dan controlegroep

~ = geen significant verschil t.o.v. controlegroep ($p > 0,05$)

zowel de actieve als de placebogroep en dat deze doorzet gedurende de gehele meetperiode van een jaar. De actieve groep gaat echter langzamer achteruit.

De effecten van donepezil op cognitief functioneren

In alle studies is het effect van donepezil onderzocht op specifiek de cognitieve functie. Voor het meten hiervan wordt veelal gebruik gemaakt van de ADAS-cog (Doody e.a., 2001; Evans e.a., 2000; Greenberg e.a., 2000; Matthews e.a., 2000; Rocca e.a., 2002; Rogers e.a., 1998; Rogers e.a., 2000) en de MMSE (Evans e.a., 2000; Feldman e.a., 2001; Matthews e.a., 2000; Mohs e.a., 2001; Rocca e.a., 2002; Rogers e.a., 1998; Rogers e.a., 2000; Tariot e.a., 2001; Winblad e.a., 2001). In tabel 2 zijn de resultaten opgenomen van het cognitief functioneren na een jaar.

Bij het onderzoek van Doody et al. (2001) is er na de start van de therapie op de ADAS-cog-schaal een verbetering te zien ten opzichte van de baseline. Na 12 tot 24 weken bereikt deze zijn maximum, waarna er een verslechtering van het beeld optreedt. Na ongeveer een jaar is de baseline weer bereikt. De achteruitgang blijft doorzetten, maar het gemiddeld cognitief niveau blijft hoger dan bij de placebogroep op hetzelfde tijdstip.

Dezelfde trend is te zien in het onderzoek van Rogers et al. (1998). In dit onderzoek is de actieve groep opgesplitst in 5 mg-gebruikers en 10 mg-gebruikers. Een score van meer dan 4 punten hoger ten opzichte van de baseline is gehaald door 27 procent van de placebogroep, 38 procent van de 5 mg-groep en 54 procent van de 10 mg-groep (na 24 weken). De meeste onderzoeken hebben geen placebogroep meegenomen, maar ook bij

deze studies laten de resultaten van de donepezilgebruikers globaal het beeld zien zoals dat ook in het onderzoek van Doody et al. (2001) naar voren is gekomen (Evans e.a., 2000; Rocca e.a., 2000; Rogers e.a., 2000).

In het onderzoek van Matthews et al. (2000) wordt de baseline al na 6 tot negen maanden bereikt. Het onderzoek van Rogers et al. (2000) laat zien dat er op de ADAS-cog-schaal na 3 jaar een terugval van gemiddeld 17 punten bij donepezilgebruikers ($n=34$), terwijl er in dezelfde periode bij een onbehandelde Alzheimerpatiënt een achteruitgang te verwachten is van 29 punten. Dit is een significant verschil ($p < 0,05$).

Ook bij gebruik van de Mini Mental State Examination is er bij de meeste studies verbetering te constateren op cognitief niveau, welke een jaar of langer boven de baseline blijft. Bij de studie van Matthews et al. (2000) is er na 18 maanden een verbetering waargenomen van 2,50 punten op de MMSE. Bij het onderzoek van Mohs et al. (2001) is de donepezilgroep 1,4 punten verbeterd na een jaar, terwijl de placebogroep op dat moment niet significant verschilt ten opzichte van de baseline.

De studie van Rogers et al. (2000) constateert echter na een jaar wel een lichte terugval op de MMSE-schaal (0,78 punten) en na 3 jaar is dit een achteruitgang geworden van 5,96 punten, een terugval van 1,96 punten per jaar. Een onbehandelde patiënt valt per jaar gemiddeld 2,8 punten terug op de MMSE. De actieve groep uit het onderzoek van Winblad et al. (2001) is na een jaar terug op baseline-niveau ($n=91$) terwijl de placebogroep ($n=98$) er 2,3 punten op achteruit is gegaan. De patiënten uit het onderzoek van

Feldman et al. (2001) hebben allen een matige tot ernstige vorm van Alzheimer. De donepezilgroep laat na 24 weken een verbetering zien, terwijl de placebogroep achteruitgaat ten opzichte van de baseline na 12 weken.

Bij het onderzoek van Rogers et al. (1998) is gewerkt met twee actieve groepen van gelijke grootte, waarvan de ene groep 5 mg per dag krijgt toegediend en de andere groep 10 mg per dag. Na 24 weken therapie is er geen significant verschil gevonden tussen deze twee groepen met betrekking tot cognitief functioneren. Er is wel een significant verschil tussen deze twee groepen en de placebogroep.

In een aantal studies is de invloed opgenomen van een wash-outtijd op het cognitief functioneren. Bij het onderzoek van Doody et al. (2001) zijn de proefpersonen ingedeeld in twee groepen, bij wie er na 12 resp. 24 weken een wash-out wordt geïntroduceerd van 3 resp. 6 weken. Beide groepen bestaan uit 3 subgroepen, te weten een placebogroep, een groep die op een dosering van 5 mg per dag staat en een groep die 10 mg per dag gebruikt.

De groep met een wash-out van 3 weken na 12 weken donepezilgebruik laat na die wash-outperiode zien dat de placebogroep en de 5 mg-gebruikers in gelijke mate achteruitgaan en dat het cognitieve niveau van de 10 mg-gebruikers hoger blijft tot week 108. Bij de groep met een wash-out van 6 weken na 24 weken therapie gaan de 3 subgroepen er in gelijke mate op achteruit. Ook bij Rogers et al. (1998) is er een wash-out van 6 weken na 24 weken donepezil, en ook hier is er na deze periode geen significant verschil in cognitief niveau tussen de donepezil- en de placebogroepgebruikers,

ongeacht de dosering. Het onderzoek van Evans et al. (2000) maakt melding van een significant verschil in respons tussen de leeftijdsgroep van 65 jaar en jonger en de patiëntengroep als geheel. De jongere leeftijdsgroep laat een grotere verbetering zien. Er is geen verschil gevonden tussen mannen en vrouwen. Patiënten die SSRI's (anti-depressiva) gebruiken hebben een betere respons dan de groep als geheel, maar dit verschil is niet significant. Ook in het onderzoek van Winblad et al. (2001) is geen verschil in respons tussen mannen en vrouwen gevonden. Daarnaast is ook het APOE-genotype niet van invloed op de respons.

De effecten van donepezil op het gedrag

In een aantal onderzoeken is een test opgenomen om veranderingen in het gedrag te meten. Bij deze testen moet worden opgemerkt, dat de resultaten sterk onderhevig zijn aan de effecten van omgevingsfactoren, zoals de verzorging en begeleiding vanuit de kliniek. Hierdoor is het lastig om veranderingen in gedrag toe te schrijven aan de therapie met donepezil (Evans e.a., 2000). Een overzicht van de effecten op het gedrag na een jaar is te vinden in tabel 2.

Bij de studie van Feldman et al. (2001) is gebruik gemaakt van de NPI als meetmethode. In week 12 gaan zowel de placebogroep als de donepezilgroep er significant op vooruit ten opzichte van de baseline. In week 24 is er echter bij de placebogroep geen significant verschil meer, terwijl de donepezilgroep ruim 5 punten is verbeterd. Het onderzoek van Matthews et al. (2000) toont een verbetering ten opzichte van de baseline gedurende 18 maanden. De verbetering is het grootst na 6 maanden, waarna er sprake is van een geleidelijke terugval.

De studie van Tariot et al. (2001) laat geen significante verschillen zien met de NPI tussen donepezil- en placebogebruik-

kers. Op week 24 is er zowel een verbetering bij de donepezilgroep als bij de placebogroep geconstateerd ten opzichte van de baseline. In het onderzoek van Winblad et al. (2001) zijn gedurende 52 weken geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen of tussen één van deze groepen en de baseline.

De effecten van donepezil op het uitvoeren van dagelijkse taken

Bij de studie van Feldman et al. (2001) wordt gebruik gemaakt van 3 testen (DAD, IADL+, PSMS) waarmee het dagelijks functioneren van patiënten kan worden beoordeeld. Alledrie de testen hebben hetzelfde resultaat laten zien, namelijk een significant verschil in achteruitgang tussen de donepezil- en de placebogroep, in het voordeel van de donepezilgebruikers.

Bij de onderzoeken van Rocca e.a. (2002) en Tariot e.a. (2001) is ook gebruik gemaakt van de PSMS-test. Er wordt een verbetering geconstateerd ten opzichte van de baseline in week 12 en 24, waarna er een achteruitgang optreedt. In week 50 is er sprake van een significant verval (Rocca e.a., 2002). Bij het onderzoek van Tariot et al. (2001) wordt voor zowel de donepezil- als de placebogroep een achteruitgang geconstateerd na 24 weken. Er is geen significant verschil tussen beide groepen.

In de studie van Mohs et al. (2001) wordt gebruik gemaakt van de ADFACS als meetmethode. Zowel de donepezil- als de placebogroep laten geen significant verschil zien ten opzichte van de baseline. Bij het onderzoek van Winblad et al. (2001) is er gewerkt met de PDS-schaal en hiermee is wel een significant verschil aan te tonen in het voordeel van de donepezilgroep. De achteruitgang ten opzichte van de baseline is minder groot dan bij de placebogroep.

Bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen zijn vrijwel

allemaal gelijk aan de bijwerkingen die in onderzoeken bij gezonde proefpersonen naar voren zijn gekomen. Met zekerheid gerelateerd aan het donepezilgebruik is het optreden van diarree, misselijkheid, hoofdpijn (Doody e.a., 2001; Rogers e.a., 2000), buikkrimp, urineweginfecties (Matthews e.a., 2000) en braken (Rocca e.a., 2002). Alle onderzoeken melden kortdurende milde bijwerkingen. Sterfgevallen tijdens de meetperiode zijn niet gerelateerd aan het gebruik van donepezil (Doody e.a., 2001; Matthews e.a., 2000). Ook is er geen sprake van meldingen van levertoxiciteit (Rogers e.a., 2000). In het onderzoek van Tariot et al. (2001) wordt gewichtsverlies geconstateerd als bijwerking. De donepezilgroep verliest na 24 weken gemiddeld 0,7 kg tegen 0 kg bij de placebogroep, wat een significant verschil is.

Samenvatting

Donepezilgebruikers laten de eerste 12 tot 24 weken een verbetering zien van het algemene ziektebeeld en het cognitief functioneren in het bijzonder. Na deze periode treedt er weer een geleidelijke verslechtering op en na ongeveer 9 tot 12 maanden is de situatie op hetzelfde niveau als bij het starten van de therapie. Donepezilgebruikers blijven echter nog langere tijd beter functioneren dan onbehandelde patiënten. Het effect op gedrag en het dagelijks functioneren is onduidelijk vanwege tegenstrijdige resultaten van de verschillende onderzoeken. Van een klinisch relevante verbetering van het klinisch beeld, zoals gedefinieerd door de Commissie Farmaceutische Hulp, kan niet worden gesproken. Het staken van de therapie gedurende 6 weken doet de effecten van donepezil teniet. Donepezil heeft bij Alzheimerpatiënten een gunstig bijwerkingenprofiel, met weinig voorkomende, milde bijwerkingen van voorbijgaande aard.

5. De effecten van donepezil bij personen met Downsyndroom en de ziekte van Alzheimer

Er zijn weinig publicaties verschenen over de effecten van donepezil op personen met Downsyndroom en de ziekte van Alzheimer. In totaal betreft het twee open-label trials (Kishnani e.a., 1999; Lott e.a., 2002), een dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek (Prasher e.a., 2002) en twee 'letters to the editor' (Hemingway-Eltomey & Lerner, 1999; Kishnani e.a., 2001). Daarnaast is er recent een onderzoek gepubliceerd over de effecten van donepezil bij de behandeling van taalachterstanden bij mensen met Downsyndroom (Heller e.a., 2003). Dit wordt in hoofdstuk 6 behandeld.

Meetmethodes

De reguliere screeningsmethoden voor het vaststellen van de ernst en de progressie van Alzheimer, hebben slechts een beperkte waarde bij toepassing op mensen met Downsyndroom. Er moet namelijk worden uitgegaan van een andere baseline in deze onderzoeksgroep ten opzichte van de normale populatie. Bij kinderen en volwassenen met Downsyndroom scoren metingen op IQ, algemeen cognitief functioneren en mentale leeftijd gemiddeld minstens twee standaarddeviaties onder de norm. Hierdoor worden verschillende cognitieve testen,

die gebruikt worden bij 'gewone' Alzheimeronderzoeken, onbruikbaar bij Downsyndroomonderzoeken. Zo zouden de meeste personen met Downsyndroom onder de detectiegrens scoren van de Mini Mental State Examination, ongeacht of er sprake is van Alzheimersymptomen.

Als de test toch gebruikt zou worden, dan stemmen de uitkomsten niet overeen met daadwerkelijke prestaties op het gebied van taal, spraak en geheugen (Lott e.a., 2001). Verder is de kans groot dat er ten onrechte Alzheimer wordt gediagnosticeerd bij personen met

Downsyndroom (Deb & Braganza, 1999).

Als alternatief voor de traditionele testmethoden kan worden uitgeweken naar andere bronnen dan de patiënt zelf (Lott e.a., 2001). Er is een meetmethode beschikbaar, die specifiek is bedoeld voor toepassing bij mensen met Downsyndroom, en die uitgaat van veranderingen die verzorgers signaleren op het gebied van cognitief functioneren en het kunnen verrichten van dagelijkse taken. De uitkomsten hiervan worden uitgezet op de Down Syndrome Dementia Scale (DSDS) (Lott e.a., 2002).

Een andere methode is de Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons (DMR). Dit is een lijst met 50 vragen, waarmee een maat voor globaal functioneren kan worden verkregen op zowel cognitief, sociaal als gedragsgebied. De test is gevoelig voor veranderingen van symptomen bij dementie in de loop van de tijd (Prasher e.a., 2002). Er zijn goede correlaties gevonden tussen de diagnose van de arts en de diagnose volgens de DMR (specificiteit is 0,92 en sensitiviteit is 0,92) en tussen de diagnose van de arts en de DSDS (specificiteit is 0,89 en sensitiviteit is 0,85). De correlatie tussen scores op de DSDS en de DMR is 0,87 ($p < 0,001$). Zodoende kunnen de uitkomsten van deze testen met elkaar worden vergeleken (Deb & Braganza, 1999).

Als aanvullende meetmethode kan gebruik worden gemaakt van de Severe Impairment Battery (SIB) voor het meten van het cognitief functioneren, de Neu-

ropsychiatric Inventory (NPI) voor non-cognitief functioneren en gedragsveranderingen en de Adaptive Behaviour Scale (ABS) voor aanpassingsstoornissen (Prasher, 2002). Onder dat laatste wordt het omgaan met stressvolle gebeurtenissen verstaan (Vandereycken e.a., 2000). In het onderzoek van Kishnani et al. (1999) wordt gebruik gemaakt van de VABS-score, waarmee een beeld kan worden verkregen van veranderingen op het gebied van communicatie, het uitvoeren van dagelijkse taken en socialisatie.

Opzet van de studies

Er zijn dus in totaal drie onderzoeken beschreven, waarvan twee open trials. Bij twee onderzoeken is er een placebo-groep meegenomen. Het probleem, waar alle drie de studies mee te kampen hebben, is het kleine aantal geïncludeerde proefpersonen. Hierdoor wordt de statistische interpretatie van de resultaten bemoeilijkt, en is het lastig om significante verschillen ten opzichte van een controlegroep en/of de baseline aan te tonen.

In het open onderzoek van Kishnani et al. (1999) zijn 4 patiënten geïncludeerd, waarvan er 2 voldoen aan de criteria voor dementie volgens DSM IV. Het open onderzoek van Lott et al. (2002) is uitgevoerd met een actieve groep van 9 en een placebo-groep van 6 personen, die allen aan DSDS-criteria van 'middenstadium'-dementie voldoen.

Tenslotte zijn in de dubbelblinde studie van Prasher et al. (2002) 14 donepezil-

gebruikers en 13 placebo-gebruikers opgenomen, die allen milde tot matige dementie hebben volgens de DCR10-criteria van de WHO. Ook is verzameld, in welke mate deze personen leerproblemen hebben volgens ICR-10-criteria. De sample size, die nodig zou zijn voor een juiste interpretatie van de resultaten, is bij het laatstgenoemde onderzoek vastgesteld op 30 tot 35 personen per groep. Bij alle onderzoeken is gestart met 5 mg eenmaal daags, wat is verhoogd tot 10 mg eenmaal daags na 4 tot 7 weken.

De periode, waarbinnen de patiënten zijn gevolgd, varieert van 3 tot 6 maanden (Lott e.a., 2002) tot 9 maanden (Kishnani e.a., 1999). Het onderzoek van Prasher et al (2002) vindt plaats binnen een tijdspanne van 24 weken. Een overzicht van deze onderzoeken is te vinden in tabel 3. Tenzij anders vermeld zijn de beschreven resultaten significant op 95 procent niveau ($p < 0,05$). Een overzicht is te vinden in tabel 4.

De effecten van donepezil op het algemeen klinisch beeld

Er zijn gedurende de onderzoeken verbeteringen waargenomen in communicatie, taalexpressie, aandacht en stemming. De meeste van deze verbeteringen vinden plaats in de eerste drie maanden van het medicatiegebruik (Kishnani, 1999). In één onderzoek is de DMR-schaal gebruikt als primaire parameter voor het meten van de ernst en de progressie van Alzheimer. Na een periode van 24 weken is er bij de

Onderzoek	Groette onderzoeksgroep	Opzet	Meetmethode	Duur	Ernst Alzheimer	Dosering	IQ gem. range	Leeftijd gem. range
Kishnani e.a. (1999)	4	Prospectieve open trial	VABS-score	40,5 wk	2 voldeden aan criteria DSM IV	v.a. wk 1: 5 mg ldd v.a. wk 7: 10 mg ldd	47 20-58	38 24-64
Prasher e.a. (2002)	Actieve groep 14 Placebogroep 13	Dubbelblind, placebo gecontroleerd	DMR, SIB, NPI, ABS	24 wk	Allen mild tot matig (WHO-criteria)	v.a. wk 1: 5 mg ldd v.a. wk 5: 10 mg ldd m.u.v. 3 pers 5mg ldd		Actieve 53 40-69 Placebo 55 45-62
Lott e.a. (2002)	Actieve groep 9 controlegroep 6	Open label pilot studie	DSDS	18 12-26 wk	Middle stage (DSDS-criteria)	v.a. wk 1: 5 mg ldd v.a. wk 7: 10 mg ldd		Actieve 52 controle 53

Tabel 3: Opzet van de onderzoeken naar de effecten van donepezil op de ziekte van Alzheimer bij patiënten met het syndroom van Down

Onderzoek	Meetpunt	Algemeen functioneren	Cognitief	Niet-cognitief en gedrag	Adaptief	Indruk verzorgers	Indruk arts
Kishnani e.a. (1999)	6 maanden	+				+	-
Prasher e.a. (2002)	24 weken	Donepezil - Placebo - - (DMR)	Donepezil +/- Placebo - (SIB)	Donepezil +/- Placebo +/- (NPI)	Donepezil +/- Placebo +/- (ABS)	Donepezil +/- Placebo +	
Lott e.a. (2002)	5 maanden	Donepezil + Referentie - (DSDS)					Donepezil + Referentie +/-

Tabel 4: Resultaten van onderzoeken naar de effecten van donepezil op de ziekte van Alzheimer bij patiënten met het syndroom van Down.

+ Verbeterd ten opzichte van de baseline

++ Verbeterd ten opzichte van baseline, verbetering is sterker dan bij referentiegroep

+/- Verbeterd noch verslechterd ten opzichte van baseline

-- Verslechterd ten opzichte van baseline, verslechtering is sterker dan bij referentiegroep

- Verslechterd ten opzichte van baseline

donepezilgroep een verslechtering waargenomen van 1,5 procent tegen een verslechtering van 10,5 procent bij de placebogroep. Vanwege het kleine aantal deelnemende personen is het verschil echter niet statistisch significant. Bij 50 procent van de donepezilgebruikers is gedurende de meetperiode geen verslechtering opgetreden tegen 31 procent van de placebogroep.

Het constant blijven van het klinisch beeld wordt bij progressieve ziektebeelden gezien als een klinisch relevant effect. De auteurs van deze studie concluderen dat er dus met donepezil een beperkte winst kan worden behaald. Een verbetering van 5 procent of meer is waargenomen bij 21 procent (n=3) van de donepezilgebruikers en bij geen enkel persoon uit de placebogroep (Prasher, 2002).

In het onderzoek van Lott et al. (2002) is na 5 maanden een verbetering van 20 procent waargenomen op de DSDS-schaal voor de groep patiënten, die met donepezil behandeld is. De controlegroep is in dezelfde periode 5,7 procent erop achteruit gegaan, hoewel dit resultaat statistisch niet significant is.

De effecten van donepezil op het cognitief functioneren

Het cognitief functioneren van de onderzochte patiëntengroepen is bij het onderzoek van Prasher et al. (2002) bepaald met de SIB-schaal. Bij de start van de studie is voor zowel de donepezilgroep als de placebogroep een zeer lage score op deze schaal geconstateerd (36,8 resp. 27,2 van maximaal 100). Na 24 weken is de score 14,1 procent afgenomen voor de donepezilgroep, tegen 58,8 procent afname bij de placebogroep. Er is dus een verschil waar te nemen tussen beide groepen in de mate waarmee het cognitief functioneren afneemt, maar deze waarden zijn niet significant.

De effecten van donepezil op het niet-cognitief functioneren en gedrag

Met behulp van de NPI-schaal is de verandering gemeten op het gebied van niet-cognitief functioneren en gedrag, in de studie van Prasher et al. (2002). Bij beide groepen is na 24 weken een verbetering opgetreden op deze punten, maar bij de donepezilgroep is deze geringer (27,8% verbetering) dan bij de placebogroep (55,0% verbetering). De verbetering bij de placebogroep heeft plaatsgevonden in de eerste zes weken van de studie, waarna er geen verandering meer is geconstateerd.

De effecten van donepezil op aanpassingsstoornissen

In het onderzoek van Prasher et al. (2002) is de ABS-schaal aangewend om de reactie op stressvolle factoren te kunnen meten gedurende het onderzoek. Bij de donepezilgroep is er na 24 weken vrijwel geen verandering waarneembaar (0,7% afname), terwijl de placebogroep er 9,1 procent op achteruit gaat.

Opvattingen van verzorgers en/of artsen

Tijdens het gebruik van donepezil worden er bij de patiënt verbeteringen in taalexpressie, communicatie, aandacht en gemoedstoestand waargenomen door artsen en verzorgers (Kishnani e.a., 1999). In de studie van Prasher et al. (2002) geeft bij de donepezilgroep 37 procent (6 van de 16) van de verzorgers aan dat bij hun patiënt een dusdanige verbetering of vertraagde achteruitgang is waar te nemen van het ziekteproces, dat ze kunnen zeggen dat het gebruik van donepezil een klinisch relevant effect heeft. Bij de placebogroep is dat 13 procent (2 van de 15).

Bij het onderzoek van Lott et al. (2002) is de klinische indruk van de neuroloog

meegenomen in de resultaten. Zes van de acht donepezilgebruikers tonen volgens de arts verbetering, tegen geen enkele van de vier patiënten uit de placebogroep.

Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van donepezil, die worden gemeld tijdens gebruik bij mensen met Downsyndroom, zijn mild en cholinerg van aard. Zo wordt er in het onderzoek van Kishnani et al. (1999) melding gemaakt van een patiënt met diarree, die na een korte periode spontaan herstelt. Urine-incontinentie is beschreven als bijwerking, en kan aanleiding geven tot het staken van de therapie.

Hemingway-Eltomey & Lerner (1999) beschrijven twee patiënten, bij wie de incontinentie verdwijnt na het stoppen met donepezil. Bij één van deze patiënten is ook vergeetachtigheid gemeld als bijwerking. Deze klacht is eveneens verdwenen na het staken van de therapie. Tenslotte is er een patiënt beschreven die na een dosisverhoging (van 5 naar 10 mg) geagiteerd en agressief geworden is. Ook deze klachten zijn na het stoppen met donepezil verdwenen.

Er is in een andere publicatie eveneens melding gemaakt van agitatie bij een patiënt wiens dosis recent was verhoogd van 5 naar 10 mg. De therapie is gecontinueerd met de hoge dosering en de klachten zijn spontaan verdwenen (Kishnani e.a., 1999). In het onderzoek van Prasher et al. (2002) treden er in de donepezilgroep, ten opzichte van de placebogroep, vaker de klachten diarree, misselijkheid, slaperigheid en vermoeidheid op. De laatste twee zijn niet van voorbijgaande aard geweest, de andere wel. In het onderzoek van Lott et al. (2002) zijn geen bijwerkingen beschreven, en wordt er opgemerkt, dat er geen bijwerkingen van cholinerge aard zijn geconstateerd gedurende de meetperiode.

6. De effecten van donepezil op personen met Downsyndroom zonder Alzheimerpathologie

Zoals beschreven in hoofdstuk 2 is er bij personen met Downsyndroom in het algemeen sprake van een verminderde cognitieve functie ten opzichte van de normale populatie, ook op het moment dat er (nog) geen sprake is van symptomen van de ziekte van Alzheimer. Dit lijkt niet te wijten te zijn aan neurodegeneratie en/of lagere ACh-concentraties in de hersenen, waardoor behandeling van dit ziektebeeld met donepezil niet voor de hand ligt. De stof heeft echter ook een positief effect laten zien op het cognitief functioneren bij gezonde proefpersonen.

Yesevage et al. (2002) heeft een dubbel-

blind, placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd op een groep van 18 piloten tussen de 30 en 70 jaar zonder de ziekte van Alzheimer. Het effect van donepezil is onderzocht op het uitvoeren van vluchtsimulatortaken. Met een vluchtsimulatortaak worden de volgende variabelen gemeten: communicatie, het ontwijken van ander verkeer, het handelen in noodsituaties en het handelen bij het maken van een landing. Er is eerder bewezen dat de test gevoelig is voor invloeden van nicotine, alcohol en marijuana.

Na 30 dagen behandeling is er een significant verschil ($p < 0,05$) geconstateerd

tussen de donepezilgroep en de placebogroep op de totaalscore. Ook indien er geen aanwijzingen zijn voor verlaagde concentraties ACh in de hersenen, heeft donepezil dus een positief effect op het geheugen.

Of het geneesmiddel ook een cognitieve verbetering geeft bij mensen met Downsyndroom zonder Alzheimerpathologie, is gedeeltelijk onderzocht in een recent gepubliceerd onderzoek van Heller et al. (2003). In deze open labelstudie van 24 weken wordt het effect beschreven van donepezil op het behandelen van taalachterstanden bij volwassenen uit deze groep. Er zijn zes personen geïn-

cludeerd tussen de 20 en 41 jaar (gemiddelde leeftijd 29 jaar) met een IQ variërend van 40 tot 60 (gemiddeld 52). De gebruikte dosis is 5 mg per dag eenmaal daags gedurende 6 weken, waarna de dosis is verhoogd naar 10 mg per dag (tweemaal daags 5 mg).

Er is gebruik gemaakt van twee testen, namelijk de TOPS en de CELF-R. De TOPS is een test waarmee het vermogen wordt gemeten om verbaal oplossingen te identificeren voor problemen die met be-

hulp van tekeningen worden gepresenteerd. De CELF-R is een diagnostische taalttest die is ontworpen om de vorm en inhoud van de taal vast te stellen, die de patiënt gebruikt. Deze aspecten van taal worden als fundamenteel gezien voor een effectieve orale communicatie.

De eerste 12 weken is er een significante verbetering geconstateerd van de TOPS-score en in de 12 weken daarna is deze constant gebleven. De behaalde winst is meer dan anderhalf maal de ver-

betering die een gemiddeld kind van 5 jaar laat zien op het gebied van taal na een jaar. Ook de CELF-R-score heeft verbetering getoond, maar deze resultaten zijn niet significant ($p > 0,05$). Personen die een hoge baseline-score hebben op de CELF-R-schaal laten een grotere verbetering zien op deze schaal dan mensen met een lagere baseline (Heller e.a., 2003).

7. Discussie en conclusie

Discussie

In dit literatuuronderzoek is aandacht besteed aan de effecten van donepezil bij personen met Downsyndroom, al dan niet in combinatie met de ziekte van Alzheimer. Omdat er weinig publicaties zijn verschenen die deze problematiek belichten bij deze specifieke groep, is er ook een hoofdstuk toegevoegd waarin de effecten zijn beschreven van donepezil bij patiënten met de ziekte van Alzheimer zonder Downsyndroom.

Bij het interpreteren van resultaten bij deze laatste groep is het lastig om deze te vertalen naar een mogelijk resultaat bij mensen met Downsyndroom. Om te beginnen worden er twee groepen vergeleken met een andere gemiddelde leeftijd. De ziekte van Alzheimer manifesteert zich ongeveer twintig jaar vroeger bij personen met Downsyndroom. Daarnaast moet het klinisch beeld bij deze groep tot uiting komen bovenop een reeds aanwezige cognitieve achterstand. Daardoor is het lastig om een beginnend stadium van de ziekte vast te stellen.

Hiermee wordt de suggestie gewekt dat personen met Downsyndroom bij wie de ziekte van Alzheimer is gediagnosticeerd gemiddeld in een verder gevorderd stadium van de ziekte zijn dan reguliere Alzheimerpatiënten. Tenslotte is er sprake van een andere macroscopische en microscopische anatomie van de hersenen en hersenstructuren. Het is onduidelijk wat de gevolgen zijn van deze verschillen op een ziektebeeld of de behandeling daarvan.

Donepezil verhoogt indirect de concentratie ACh in de hersenen, zodat deze weer op de normale waarde komt. Hierdoor remt deze stof de afbraak van ACh door AChE. Op deze wijze zou de cognitieve functie worden verbeterd. In het eerste opzicht gaat het hier dus om een vorm van symptoombestrijding. Immers, het in gang gezette proces van neurodegeneratie wordt niet afgeremd. Het effect is in de resultaten van verschillende studies te zien als een lichte verbetering in globale en/of cognitieve functie gedurende een aantal maanden. Hierna krijgt

het degeneratieve proces weer de overhand boven het herstel wat door de donepeziltherapie tot stand is gebracht en gaat de patiënt verder achteruit.

Wel laten resultaten van studies bij Alzheimerpatiënten over een langere periode zien dat donepezilgebruikers nog minstens een jaar beter functioneren dan niet-gebruikers. Recent is er een artikel verschenen van Bartolini et al. (2003) waarin wordt gesteld dat AChE niet alleen ACh afbreekt, maar dat dit enzym ook een rol speelt in de A β -aggregatie.

De studie heeft verder aangetoond dat donepezil dit aggregatieproces in vitro remt. Indien deze remming ook in vivo optreedt, hoeft er dus niet alleen meer sprake van symptoombestrijding te zijn, maar is het ook mogelijk dat het ziekteproces zelf wordt vertraagd. Er is echter nog te weinig onderzoek hiernaar gedaan om te kunnen speculeren over de vraag of donepezil preventief kan worden ingezet.

Uit de beschreven studies met Alzheimerpatiënten en personen met Downsyndroom blijkt dat bijwerkingen met donepezil weinig voorkomen, en dat ze mild en cholinerg van aard zijn. Er is een grotere kans op bijwerkingen bij een dosisverhoging naar 10 mg die niet geleidelijk wordt uitgevoerd. Dit kan worden voorkomen door de patiënt eerst een aantal weken op een dosering van 5 mg per dag te zetten en de verhoging daarna pas uit te voeren. Ook het overslaan van een dagdosering of het tijdelijk opnieuw doseren van 5 mg per dag kan helpen de bijwerkingen niet op te doen treden of verminderen (Kishnani e.a., 2001). Er zijn bij mensen met Downsyndroom geen bijwerkingen beschreven die bij andere groepen patiënten of proefpersonen niet zijn voorgekomen.

Er is geconstateerd dat bij bejaarden de halfwaardetijd van donepezil 10 tot 20 uur langer is (Dooley & Lamb, 2000). Hierdoor blijft de stof langer in het lichaam. Omdat personen met Downsyndroom die Alzheimer ontwikkelen gemiddeld 20 jaar jonger zijn dan reguliere Alzheimerpatiënten, is het de vraag of de

therapeutische concentratie wordt bereikt. Wellicht moet voor een voldoende effect de dosis worden aangepast.

Er zijn de afgelopen jaren uitgebreide onderzoeken gepubliceerd over de effecten van donepezil bij populaties met milde tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer. Toepassing van dit geneesmiddel bij deze groep geeft een verbetering van het cognitief functioneren gedurende gemiddeld 3 tot 6 maanden, en de achteruitgang verloopt langzamer gedurende een jaar (Doody et al., 2001).

In het onderzoek van Evans et al. (2000) komt een significant verschil naar voren tussen de groep van 65 jaar en jonger en de gehele onderzoeksgroep (282 personen met een leeftijd tussen 44 en 91 jaar). Het is nog niet aangetoond bij studies op patiënten met Downsyndroom of deze relatief jongere populatie beter op donepezil reageert dan Alzheimerpatiënten.

Donepezil is in de Verenigde Staten geregistreerd voor milde tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer. Uit onderzoek van Feldman et al. (2001) komt naar voren dat dit geneesmiddel ook in een verder gevorderd stadium van de ziekte een effect kan hebben. Of een late diagnose van de ziekte van Alzheimer bij personen met Downsyndroom eveneens geen problemen geeft voor de bruikbaarheid van donepezil, zal echter uit verder onderzoek moeten blijken.

De studies naar de effecten van donepezil op personen met Downsyndroom bestaan uit kleine onderzoekspopulaties, waardoor er problemen ontstaan met de statistische significantie bij het interpreteren van de resultaten. Daarnaast is er bij patiënten uit de onderzochte populatie vaak sprake van meerdere ziektebeelden tegelijkertijd, en gebruiken deze patiënten meerdere medicijnen door elkaar. Het wordt daardoor lastig een bepaalde verandering bij een test toe te schrijven aan het effect van één geneesmiddel of de verbetering of verslechtering van één ziektebeeld.

Dit probleem is zeker aanwezig indien

er geen controlegroep in het onderzoek wordt meegenomen, wat bij deze studies veelvuldig is gebeurd (Kishnani e.a., 2001). Tenslotte wordt de omgeving veranderd van een patiënt die aan een onderzoek gaat deelnemen. De deelnemer of deelneemster wordt namelijk intensiever gevolgd door verzorgers en artsen, wat voornamelijk invloed heeft op testen die gedragsveranderingen meten (Evans e.a., 2000).

Onderzoeken bij deze populatie hebben aangetoond dat toepassing van donepezil, bij een diagnose van de ziekte van Alzheimer, zorgt voor een beter cognitief functioneren ten opzichte van niet-gebruikers gedurende een half jaar. Lott et al. (2002) constateert na vijf maanden een verbetering in functioneren ten opzichte van de start van de therapie. Verbeteringen in het gedrag worden echter niet gezien.

In de studie van Prasher et al. (2002) wordt zelfs geconstateerd dat de placebogroep het beter dan de donepezilgroep doet op dit gebied. Dit is mogelijk het gevolg van de bijwerkingen die de donepezilgebruikers ondervinden. Dit beeld is niet terug te vinden in de resultaten van de onderzoeken bij Alzheimerpatiënten zonder Downsyndroom.

Ondanks dat het niet duidelijk in de studies naar voren komt, lijkt het er dus op dat mensen met Downsyndroom meer hinder ondervinden van bijwerkingen dan andere donepezilgebruikers. Verder constateert Prasher et al. (2002) dat er bij de helft van de donepezilgebruikers geen klinisch relevant effect is waar te nemen. Een factor die op deze respons van invloed kan zijn, is nog niet gevonden.

Daarnaast zal onderzoek moeten uitwijzen of donepezil ook voor andere cognitieve problemen kan worden ingezet. De studie van Heller et al. (2003) is hier toe een eerste aanzet. Wellicht kan donepezil worden toegepast bij cognitieve, niet-progressieve ziektebeelden die met Downsyndroom gepaard gaan, zoals achterstanden in taal en expressie. Men moet er echter rekening mee houden dat het onduidelijk is of personen met Downsyndroom een cholinerge deficiëntie hebben zolang er nog geen sprake is van Alzheimerpathologie (Visser, 1996). Het is dus de vraag of een interventie in dat cholinerge systeem wel de juiste invalshoek is voor het verbeteren van deze ziektebeelden.

Er moet verder aandacht worden besteed aan het ontwikkelen van een richtlijn over het staken van de medicatie indien er geen effect (meer) wordt geconstateerd of indien de bijwerkingen te ernstig zijn. Bij een overweging tot het stoppen van het donepezilgebruik moet worden meegenomen dat, bij een mogelijke herstart

na 6 weken of meer, het therapeutisch effect van donepezil kleiner zal zijn dan wanneer de medicatie niet tussentijds was gestaakt (Doody et al., 2001).

De belangrijkste vraag in deze discussie zal zijn, in welk geval een bepaald effect nog klinisch relevant is. Wanneer is er sprake van een verbetering in de kwaliteit van leven, in hoeverre wordt plaatsing in een verpleeghuis vertraagd en in welke mate wordt de druk op verzorgers en familie verminderd? Sinds 2001 is bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer in de reguliere populatie hiervoor de NICE-richtlijn opgesteld. De aanbevelingen die hierin staan beschreven zijn een goed startpunt voor de ontwikkeling van een soortgelijke richtlijn bij Downsyndroom (Prasher e.a., 2002).

Verder is het de vraag in hoeverre resultaten van klinische tests uiteindelijk iets zeggen over een klinische relevantie. De Commissie Farmaceutische Hulp waarschuwt ervoor, dat een statistisch significant resultaat nog niet klinisch relevant hoeft te zijn, omdat een groot deel van het effect van de behandeling met ChEI's bij Alzheimer toe te schrijven zou zijn aan een placebo-effect (College voor zorgverzekeraars, 2002). De subjectieve beleving van patiënten, verzorgers en artsen over de gezondheidstoestand is echter niet onbelangrijk. Doordat verzorgers minder stress hebben bij verzorging van hun patiënt, zou de opname in verpleeghuizen kunnen worden vertraagd (Allington & Salib, 2000). Verder wordt in de hier behandelde studies de nadruk gelegd op cognitieve veranderingen, terwijl veranderingen in het gedrag of het dagelijks functioneren minstens zo belangrijk, zo niet belangrijker zijn.

Psychotische symptomen en gedragsstoornissen leiden vaker tot opname in een verpleeghuis dan een slecht geheugen en desoriëntatie (Evans e.a., 2000). De Commissie Farmaceutische Hulp adviseert, dat bij de beoordeling van middelen bij de ziekte van Alzheimer de nadruk ligt op het kunnen verrichten van dagelijkse activiteiten (en dus niet de cognitie) en dat er verder sprake moet zijn van tenminste stabilisatie van het klinisch beeld over een bepaalde tijd (College voor zorgverzekeringen, 2002).

In de studies bij Alzheimerpatiënten, zowel met als zonder Downsyndroom, is het effect van donepezil op gedrag en dagelijks functioneren minder duidelijk dan op de cognitie. Op basis van de bovenstaande overwegingen is de werkzaamheid van donepezil dus minder groot dan op basis van verbetering op cognitief niveau mag worden verondersteld.

Rekening houdend met deze kanttekeningen kunnen de resultaten van de beschreven onderzoeken beter op hun waarde worden geschat. Op basis van de

onderzoeksopzet en de grootte van de onderzoekspopulatie zijn de resultaten uit het onderzoek van Prasher et al. (2002) betrouwbaarder dan de resultaten van de andere onderzoeken op personen met Downsyndroom.

De meeste publicaties vermelden verbeteringen in het algemeen functioneren en het cognitief niveau in het bijzonder.

Prasher et al. (2002) concludeert echter dat er na 24 weken slechts sprake is van het constant blijven van het ziektebeeld, en dat er op het gebied van gedrag zelfs een verslechtering optreedt bij donepezilgebruikers. Wellicht zijn de resultaten uit de andere (open label!) studies vertekend door de subjectieve beleving van de onderzoekers en/of verzorgers. Als het verminderen van de 'carer stress' echter een belangrijke factor is in de therapie, dan kan wel degelijk van een duidelijk klinisch effect worden gesproken. Een groot aantal verzorgers heeft immers aangegeven dat de patiënt door de therapie verbeterd is.

Conclusie

Donepezil heeft een gunstig farmacologisch profiel met weinig bijwerkingen. Bij Alzheimerpatiënten verbetert het de cognitieve functie gedurende drie tot zes maanden, en vertraagt het de cognitieve achteruitgang gedurende een jaar. De resultaten op gedrag en het uitvoeren van dagelijkse taken zijn echter wisselend. Het geneesmiddel verlicht de symptomen, maar er zijn aanwijzingen naar een verband tussen donepezil en het afremmen van de neuropathologie. Nochtans komt in lange termijnstudies bij Alzheimerpatiënten naar voren dat het effect van donepezil van tijdelijke aard is en het proces van mentale achteruitgang uiteindelijk volledig zal plaatsvinden.

Ook bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en Downsyndroom verbetert donepezil de cognitieve functie en het algemeen klinisch beeld na drie maanden, maar deze resultaten zijn niet statistisch significant. Hoe lang het effect aanhoudt is nog niet onderzocht. Op het gebied van gedrag lijkt er geen verbetering op te treden, hoewel in een aantal studies melding wordt gemaakt van verbeteringen op dat gebied, waargenomen door verzorgers en/of artsen.

De grootte en klinische relevantie van de effecten, de duur ervan en de mate waarin een individuele patiënt baat heeft bij deze vorm van therapie dient in uitgebreidere studies te worden onderzocht om hierover een duidelijke uitspraak te kunnen doen. Door het gunstige farmacologische profiel en de ervaring die met dit middel is opgedaan bij Alzheimerpatiënten, is het gerechtvaardigd en wenselijk om onder goed opgezette klinische begeleiding onderzoek te doen naar de inzetbaarheid van donepezil bij mensen met Downsyndroom.

8. Referenties

- Allington M, Salib E. Carer's assessment of patients on donepezil- how reliable? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1152-7
- American Psychiatric Society. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
- Bartolini M, Bertucci C, Cavrini V, Andrisano V. β -amyloid aggregation induced by human acetylcholinesterase: inhibition studies. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 407-16
- Borroni B, Colciaghi F, Pastorino L, Archetti S, Corsini P, e.a. ApoE genotype influences the biological effect of donepezil on APP metabolism in Alzheimer disease: evidence from a peripheral model. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 195-200
- College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen, 2002
- Deb S, Braganza J. Comparison of rating scales for the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1999 Oct; 43(pt 5): 400-7
- Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 427-33
- Dooley M, Lamb HM. Donepezil, a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2000 Mar; 16(3): 199-226
- Evans M, Ellis A, Watson D, Chowdhury T. Sustained cognitive improvement following treatment of Alzheimer's disease with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 50-3
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P e.a. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613-20
- Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA e.a. Donepezil therapy in clinical practice, a randomized crossover study. *Arch Neurol* 2000; 57: 94-9
- Gool WA. Het effect van rivastigmine bij de ziekte van Alzheimer. *Gebu* 2000 feb; 34(2): 17-22
- Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs* 2001; 61(1): 41-52
- Guillozet AL, Smiley JF, Mash DC, Mesulam MM. Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques. *Ann Neurol* 1997 Dec; 42(6): 909-18
- Hashimoto M, Imamura T, Tanimukai S, Kazui H, Mori E. Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil. *Lancet* 2000; 356: 568
- Heller JH, Spiridigliozzi GA, Sullivan JA, Doraiswamy PM, Krishnan RR, Kishnani PS. Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down's syndrome: a preliminary 24-week open trial. *Am J Med Genet* 2003; 116A: 111-6
- Hemingway-Eltomey JM, Lerner AJ. Adverse effects of donepezil in treating Alzheimer's Disease associated with Down's syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1470
- Hetényi C, Körtvélyesi T, Penke B. Mapping of possible binding sequences of two beta-sheet breaker peptides on beta amyloid peptide of Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem* 2002; 10: 1587-93
- Hof PR, Bouras C, Perl DP, Sparks DL, Mehta N e.a. Age-related distribution of neuropathologic changes in the cerebral cortex of patients with Down's syndrome. *Arch Neurol* 1995; 52: 379-91
- Isacson O, Hyemyung S, Lin L, Albeck D, Granholm AC. Alzheimer's disease and Down's syndrome: Roles of APP, trophic factors and Ach. *Trends Neurosci* 2002; 25: 79-84
- Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(10): 719-39
- Kishnani PS, Spiridigliozzi GA, Heller JH, Sullivan JA, Doraiswamy PM, Krishnan KRR. Donepezil for Down's syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 143
- Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM e.a. Cholinergic therapy for Down's syndrome. *Lancet* 1999; 353: 1064-5
- Lott IT, Head E. Down syndrome and Alzheimer's disease: a link between development and aging. *Ment Ret Dev Dis* 2001; 7: 172-8
- Lott IT, Osann K, Doran E, Nelson L. Down syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1133-6
- Mann DM, Yates PO. Neurotransmitter deficits in Alzheimer's disease and in other dementing disorders. *Human Neurobiol* 1986; 5(3): 147-58
- Matthews HP, Korbey J, Wilkinson DG, Rowden J. Donepezil in Alzheimer's disease: eighteen month results from Southampton memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 713-20
- Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Leni JR, Rogers SL e.a. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481-8
- Munoz GM, Feldman H. Causes of Alzheimer's disease. *CMAJ* 2000; 162(1): 65-72
- Pepys MB, Herbert J, Hutchinson JL, Tennent GA, Lachmann HJ e.a. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417: 254-59
- Prasher VP, Huxley A, Haque MS, Down syndrome ageing study group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 270-8
- Rocca P, Cocuzza E, Marchiaro L, Bogetto F. Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease, long-term efficacy and safety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 369-73
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT e.a. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136-45
- Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Leni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 195-203
- Schapiro MB, Ball MJ, Grady CL, Haxby JV, Kaye JA e.a. Dementia in Down's syndrome: cerebral glucose utilization, neuropsychological assessment, and neuropathology. *Neurology* 1988; 38: 938-42
- Schupf N. Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 405-10
- Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA e.a. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *JAGS* 2001; 49: 1590-9
- Vandereycken W, Hoogduin CAL, Emmelkamp PMG. *Handboek psychopathologie*, 3e druk, deel 1. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2000
- Visser FE. *Down en Alzheimer in perspectief*. Utrecht: Universiteit Utrecht, Faculteit Geneeskunde, 1996
- Winblad B, Engedal K, Soinen H, Verhey F, Waldemar G e.a. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-95
- Yesavage JA, Mumenthaler MS, Taylor JL, Friedman L, O'Hara R e.a. Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology* 2002; 59: 123-5