

Memantine als potentieel medicijn voor behandeling van Downsyndroom *)

Waarom is dit artikel ook voor ouders interessant?

In 2007 publiceerde dr. Alberto Costa, zelf vader van een kind met Downsyndroom en onderzoeker aan de University of Colorado School of Medicine in Denver, samen met collega's, een onderzoek naar muismodellen met Downsyndroom. Deze muizen hebben min of meer dezelfde genen in drievoud als mensen met Downsyndroom. Ook hebben zij uitgesproken leer- en geheugenproblemen en een hogere kans op vervroegde degeneratie van de hersenen. De betreffende muizen bleken na toediening van het middel memantine veel beter te worden in het leren hun weg te vinden in ingewikkelde doolhoven. Memantine bleek dus een direct en aanzienlijk effect op het gedrag en het leren van die muizen te hebben.

Uit fundamenteel onderzoek naar Alzheimer blijkt bovendien dat memantine op verschillende manieren een beschermend effect biedt tegen de vorming van plaques in de hersenen. Het middel is daarom toegelaten voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer. In Down+Up 96, pag. 32, schreven we: 'Is memantine de leerpil voor Downsyndroom en helpt het tegen Alzheimer?' Op het tweede deel van die vraag volgde het antwoord al in nummer 97: volgens The Lancet werkt het niet bij mensen met Downsyndroom van boven de 40 jaar. Maar de groep van Costa hield vol en rapporteerde medio juli een zeer belangrijk resultaat: memantine heeft wel degelijk een positief effect op het functioneren van jongvolwassenen met Downsyndroom. 'Mensen die het medicijn gebruikten en lange woordenlijsten moesten onthouden deden dat significant beter dan degenen die het placebo kregen', stelde Costa zelf. Een doorbraak! Memantine is het eerste van verschillende middelen dat nu 'de muizenfase voorbij is' en beproefd wordt bij mensen uit onze doelgroep. Het heeft er alle schijn van dat we hier getuige zijn van het begin van de behandeling van Downsyndroom met medicijnen. Downsyndroom dus als chronische ziekte met behandelmogelijkheden. Niet dat het morgen al zo ver is, maar de reële mogelijkheid komt nu wel in rap tempo dichterbij.

Onderzoekers aan de University of Colorado School of Medicine hebben een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie uitgevoerd naar de effecten van een behandeling van zestien weken met memantine of placebo op cognitieve en adaptieve functies bij 38 jongvolwassenen met Downsyndroom. Gedurende zestien weken kreeg de ene helft van hen memantine terwijl de anderen een placebo kregen. Getest werd o.a. de verbale episodische geheugenfunctie. Daarbij krijgen proefpersonen woordenlijsten voorgelegd waarna hen later naar die woorden wordt gevraagd. Met name op dat punt werd een significante verbetering in de memantine-groep gevonden. Verder werden weinig en slechts milde bijwerkingen gerapporteerd. • Erik de

Graaf *) Dit artikel is een zeer sterk verkorte bewerking van: Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, Weitzenkamp D, Benke TA, Goldson EJ en Costa ACS. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* (2012) 2, e141, doi:10.1038/tp.2012.66

Ook: www.nature.com/tp/journal/v2/n7/full/tp201266a.html

Memantine-hydrochloride, kortweg memantine, is een voor de ziekte van Alzheimer toegelaten medicijn dat in Nederland o.a. bekend staat onder de handelsnamen Axura, Akatinol en Ebixa. Het bindt zich aan de receptoren van bepaalde hersencellen om daar de (over)activiteit van de neurotransmitter glutamaat te dempen. Daarvan is namelijk bekend dat het toxisch kan zijn voor zenuwcellen. Eerder is van memantine al aangetoond dat het het leren en het geheugen van het best onderzochte muismodel voor Downsyndroom dat er bestaat, de Ts65Dn-muis (zie Graaf, E. A. B. de (2008) voor een overzicht), verbeteren kan. Het veiligheidsprofiel van memantine is gunstig. Het wordt zelfs door oudere mensen goed verdragen.

Meer in het bijzonder stelden de onderzoekers in dit pilot-onderzoek als hypothese dat memantine-therapie de test scores voor episodisch en ruimtelijk geheugen van jongvolwassenen met Downsyndroom zou kunnen verbeteren. Daarvan wordt algemeen aangenomen dat die afhankelijk zijn van de werking van de hippocampus.

In totaal werden 42 personen met Down-

syndroom van beiderlei kunnen tussen 18 en 32 jaar geworven. 39 daarvan hadden een vrije trisomie 21 en 3 een ongebalanceerde 14/21 translocatie. Er was geen sprake van een bepaald cognitief niveau waaraan kandidaten moesten voldoen.

Nadat een deelnemer de aanvankelijke medische en laboratorium-screeningen voltooid had en geschikt bevonden was om deel te nemen aan de trial werd hij of zij gematched met een andere deelnemer ter zake van geslacht en leeftijd. Uit elk paar werd vervolgens random een deelnemer aangewezen om te worden behandeld met memantine terwijl de andere toegewezen werd aan de placebogroep. Op deze manier was de verhouding tussen deelnemers in de memantine- en de placebocondities steeds 1:1. Deelnemers, zorgverleners en alle andere onderzoekers waren onwetend van de toewijzing aan de behandelvorm.

De dosering van het medicijn volgde het standaardschema voor memantine bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer. Dat luidt: 5 mg eenmaal per dag in week 1, 5 mg tweemaal per dag in week 2, afwisselend 5 and 10 mg per dag in week 3 en

Memantine

Memantine, voor de kenners ook bekend als N-methyl-D-aspartaat (NMDA), is een zogenoemde niet-competitieve receptor-antagonist. Een antagonist is een stof die zich bindt aan een receptor zonder een biologische respons op te roepen, en die daarmee de werking van een agonist, een specifiek signaalmolecuul, dempt of bij verzadiging van de receptor zelfs volledig verhindert.

Receptoren zijn eiwitten in het celmembraan, het cytoplasma of de celkern. Ze kunnen signalen van binnen of buiten de cel doorgeven: wanneer een agonist aan een receptor bindt, kan de receptor een cellulaire respons op gang brengen. Een antagonist kan de locatie op de receptor bezetten waar de agonist zou binden of hij kan zich binden aan een andere locatie, waar hij het functioneren van de receptor beïnvloedt. Zodoende treedt een antagonist niet direct op tegen de agonist, maar vermindert of verhindert wel diens werking. Bij een non-competitieve antagonist is er verder geen directe relatie tussen de hoeveelheid antagonist en de mate waarin de respons wordt onderdrukt. *Bron: Wikipedia*

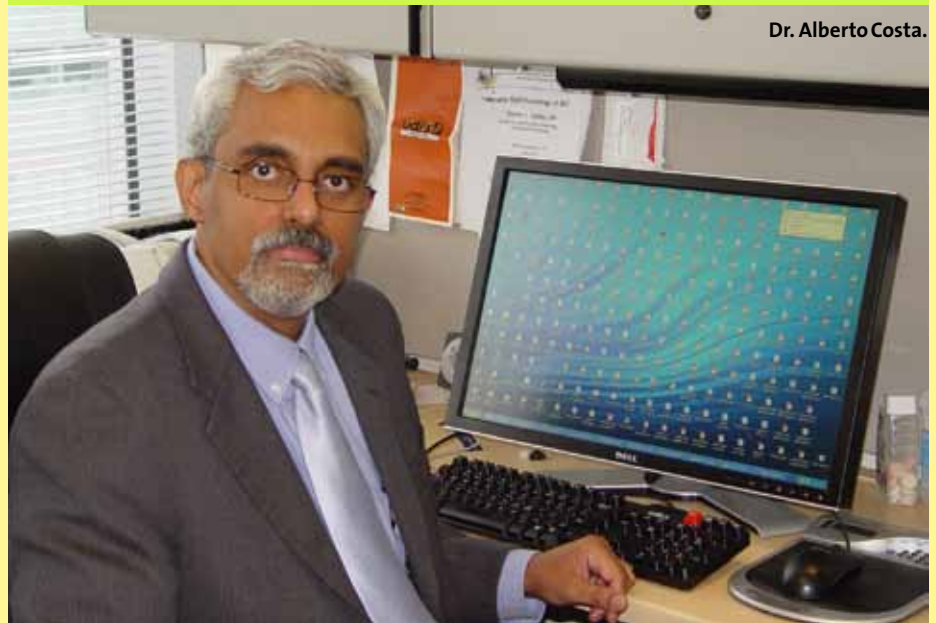
10 mg tweemaal daags van week 4 tot en met week 16). De memantine- en de placebotabletten waren visueel niet te onderscheiden op basis van vorm of grootte. De zorgverleners waren verantwoordelijk voor de bewaking van de toediening van de tabletten. De medicatie-compliance werd achteraf gecontroleerd bij de medische visites na 8 en 16 weken.

Testbatterij

Alle deelnemers werden uitgebreid getest voordat ze enige studiemedicatie kregen en na afloop van de 16-weekse trial weer, door dezelfde tester. Dat gebeurde ook steeds op dezelfde tijd van de dag en in dezelfde testkamer. Bij elk bezoek gingen de deelnemer en hun ouder/begeleider (hierna: zorgverlener) de testruimte binnen en werden daar kort betrokken bij een informeel gesprek met de tester, totdat de deelnemer zich comfortabel voelde met de situatie. De zorgverlener bleef in de testruimte achter gedurende de eerste twee items van de testbatterij, tot en met de afname van de CVLT-II (California Verbal Learning Test-II). Hij/zij zat dan in een hoek van de kamer en bemoeide zich niet met de deelnemer, maar bood slechts verificatie van de verbale reacties voor het geval dat de spraak van de deelnemer te slecht was om als bedoeld te gebruiken. Daarna verliet de zorgverlener de ruimte om gedurende de rest van de twee uur durende testperiode een vragenlijst in te vullen voor het adaptief functioneren (Scales of Independent Behavior-Revised (SIB-R)).

De testbatterij die gekozen werd voor deze trial is een nauwe afspiegeling van die van Pennington et al. (2003), waarmee heel nauwkeurig het neuropsychologische profiel van kinderen met Downsyndroom onderzocht wordt. Het gaat daarbij om toetsing van vaardigheden in vijf domeinen, te weten (1) verstandelijk functioneren, (2) taal en woordenschat, (3) visueel en verbaal episodisch geheugen, (4) visueel en verbaal werkgeheugen en (5) adaptief/gedragsmatig functioneren.

Alle uitkomstmaten in deze testbatterij werden gekozen met de mentale leeftijd van de deelnemers in het achterhoofd in plaats van hun kalenderleeftijd. Omdat de hoofddoelstelling was om veranderingen in de tijd waar te nemen werden testen gekozen die voor dit cohort naar alle waarschijnlijkheid geen bodem- of plafondefecten hadden. Voor de meeste testen



Dr. Alberto Costa.

betekent dat dat de leeftijdsnormen niet van toepassing waren. Bijna in alle gevallen werden de ruwe scores gebruikt als afhankelijke variabelen, met uitzondering van de DAS-II (Differential Ability Scales-II) Matrices en SIB-R testen.

Van de 42 oorspronkelijk geworven deelnemers voltooiden er uiteindelijk 38 alle testen aan het begin zowel als na 16 weken. Twee deelnemers die zich aanvankelijk wel hadden ingeschreven haakten af voordat hun behandeling begon. Bij de eerste ging het om een niet-gerelateerd medisch probleem en bij de tweede om persoonlijke redenen. Een deelnemer stapte uit het onderzoek vanwege klachten van de ouders over toegenomen angst, terwijl een andere niet meedeed met de analyses vanwege bijwerkingen (toegenomen en persistente angst) waarover aan het eind van de studie gerapporteerd werd.

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers in de placebogroep (22 jaar en 7 maanden, lopend van 18–31) verschilde niet van de gemiddelde leeftijd van de deelnemers in de memantinegroep (23 jaar en 3 maanden; lopend van 18–30). In beide groepen waren 62 procent van de

deelnemers vrouwen. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen in het aantal jaren opleiding van de moeders of de vaders.

In termen van de bij Downsyndroom gebruikelijke comorbiditeiten waren de twee het meest geziene condities in het cohort hypothyroïdie (42,1 procent) en obesitas (31,6 procent). Signalen en symptomen die deden denken aan slaapapneu werden door 18,4 procent van de ouders van de deelnemers gerapporteerd en goed gecontroleerde diabetes type I kwam voor bij twee deelnemers (5,3 procent). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de memantine- en placebogroepen in termen van incidentie van een van deze comorbiditeiten.

Veiligheid en verdraaglijkheid van memantine

Alles bij elkaar werden er vier bijwerkingen gerapporteerd in de memantinegroep door hetzij de zorgverlener, hetzij de deelnemer zelf. Twee van de 20 deelnemers (10 procent) rapporteerden toegenomen angst. Eén geval daarvan werd door een ouder ernstig genoeg gevonden om na vier weken te vragen om de behandeling

te staken. De andere deelnemer onderging de behandeling wel 16 weken lang, maar bleek niet in staat consistente antwoorden te geven bij testen na afloop. Weer en andere deelnemer (5 procent) klaagde over voorbijgaande duizeligheid die zo'n twee of drie dagen aanhield gedurende de eerste acht weken met de medicatie. Het probleem verdween echter vanzelf en de deelnemer onderging de volledige zestien weken behandeling zonder verdere klachten. De ouder van één deelnemer tenslotte (5 procent) klaagde over echolalie. Behalve de toegenomen angst bij twee van de deelnemers die met memantine behandeld werden, werd verder geen van de bijwerkingen als klinisch significant beoordeeld.

Resultaten en discussie

Verreweg het belangrijkste effect van zestien weken behandeling met memantine was een significante verbetering van een bepaalde uitkomstmaat voor het geheugen, de CVLT-II-test. Daarnaast werden effecten met P-waarden van <0.10 gevonden voor de PAL Stages en de DAS-II Recall of Digits. Deze bevindingen rechtvaardigen een vervolgonderzoek met een grotere steekproef. De memantine-therapie werd goed verdragen door de deelnemers, met alleen maar lichte en niet veelvuldig voorkomende bijwerkingen.

Maar pas op: Gegeven de zeer beperkte omvang en korte duur van dit onderzoek zou het echter prematuur zijn om nu al ook maar enige aanbevelingen te doen over de klinische bruikbaarheid van memantine als een therapeutisch middel voor de vermindering van de cognitieve beperkingen die verband houden met Downsyndroom!

Uiteindelijk zijn de klinisch meest relevante maten voor het evalueren van het effect van medicijnen ter verbetering van de cognitieve vermogens van mensen met een verstandelijke belemmering (met welke oorzaak dan ook) diegene die te maken hebben met adaptieve en dagelijkse vaardigheden. Dat zijn de praktische, dagelijkse vaardigheden die invloed hebben op onafhankelijkheid en sociale competentie. Maar voor het ontwikkelen daarvan zijn jaren nodig, zelfs bij mensen zonder belemmering. Vanwege de moeilijkheid om een daarvoor benodigd grootschalig en langdurig onderzoek gefinancierd te krijgen was het design van het onderhavige onderzoek gebaseerd op bescheiden, maar wel realistische doelen.

De verbeterde CVLT-II scores in de groep deelnemers met Downsyndroom die behandeld werden met memantine verdienen nadere beschouwing. De CVLT-II is een van de vijf door klinische neuropsychologen in Noord-Amerika meest gebruikte toetsingsinstrumenten en wordt gewoonlijk ingezet om het verbale geheugen te evalueren. De kern is het mondeling aanbieden van een woordenlijst die langer

is dan de gemiddelde omvang van het werkgeheugen (Johnsen & Asbjornsen), herhaald over vijf beurten. Daarna worden de korte en lange termijn herinnering getoetst en ook nog de herkenning. Het vertraginginterval is tien minuten. Correcte codering, opslag en consolidatie zijn nodig voor het langtermijn geheugen. Aangevoeld is dat deze processen sterk afhankelijk zijn van de werking van de hippocampus/slaapkwabben. Bij gezonde mensen, die zich normaal ontwikkelen, wordt gewoonlijk aangenomen dat succesvol verbaal aanleren van een te grote (supraspan) woordenlijst ook afhankelijk is van de ontwikkeling van een strategie en daarom ook bouwt op de frontaalkwabben. Tenslotte zouden ook aandachtstekorten of interferentie bij kunnen dragen verstoorde herinnering. In pathologische condities, zoals bij amnesie of aantasting van het geheugen, is het onwaarschijnlijk dat de proefpersonen alternatieve leerstrategieën ontwikkelen, waardoor de test nog meer afhankelijk wordt van de werking van de hippocampus/mediale slaapkwabben.

Vanwege puur formeel-statistische argumenten werd er niet voor gekozen om in het onderhavige onderzoek de CVLT-II als een primaire uitkomstmaat te omschrijven, maar in plaats daarvan als een 'secondaire maat die verband houdt met de primaire hypothese'. Dat doet echter aan het belang van de bevindingen niets af.

Een beperking van het onderzoek was verder het gebruik van een subgroep jongvolwassenen met Downsyndroom die in het algemeen gezond waren en weinig of geen gedragsproblemen vertoonden. Dat betekende ook dat de verhouding vrouwen/mannen scheef was. In het algemeen functioneren jonge en volwassen vrouwen met Downsyndroom cognitief op een hoger niveau en vertonen minder ongewenst gedrag en psychiatrische problemen dan hun mannelijke tegenpolen. Een ander punt is de kleine, maar reële kans, ondanks alle voorzorgen, dat een paar zorgverleners wel de later nagetelde tabletten uit de medicijnpotjes hebben gehaald, maar die niet hebben verstrekt aan de deelnemers.

Recente bevindingen

Bij het bepalen van de leeftijdsrange werd geprobeerd verstoring van het beeld door neurologische ontwikkeling te vermijden tijdens de zestien testweken. Aan de andere kant moest ook iedere vorm van bovenliggende effecten van neurodegeneratie zo klein mogelijk worden gemaakt. De valkuilen die ontstaan door deelnemers van gevorderde leeftijd, met hun bijbehorende gezondheidsklachten, te werven werden onlangs nog duidelijk in het onderzoek van Hanney et al. (2012), 'Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome' ('MEADOWS'). Dit ging om het effect van memantine op de cognitieve achteruit-

gang van mensen met Downsyndroom als gevolg van de ziekte van Alzheimer en heeft veel aandacht gekregen in de media. Hoewel een behandeling van een jaar lang met memantine goed door de patiënten uit dit cohort werd verdragen, waren de uitkomsten verder volledig negatief. Echter, het design van dit MEADOWS-onderzoek ging vooraf aan vele recente bevindingen in het Downsyndroom-onderzoeksveld. Als gevolg daarvan werd geen gebruik gemaakt van intussen beschikbaar gekomen informatie. Zo maakten neuropsychologische testen van uitkomstmaten die afhankelijk zijn van de hippocampus bijvoorbeeld geen deel uit van het protocol. Daarbij komt dat het voor de hand ligt om aan te nemen dat er bij hen al verschillende onomkeerbare pathologische cellulaire cascades waren getriggerd toen de behandeling begon en de ziekte daardoor een point of no return zou kunnen hebben bereikt (zie Costa voor een uitvoerig commentaar op het MEADOWS-onderzoek). Tegen de achtergrond van de hier voorliggende bevindingen kan daarom een onderzoek naar potentiële beschermende rol van memantine voor neuronen bij jonge, gezonde volwassenen met Downsyndroom niet terzijde worden gelegd.

Literatuur

- Costa AC. Alzheimer disease: treatment of Alzheimer disease in Down syndrome. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 182–184.
- Graaf EAB de. Muismodellen tonen effectiviteit aan van toekomstige behandelmethoden; Downsyndroom als stofwisselingsziekte (2), *Down+Up* nr. 83 (2008): 45-49. Ook: www.downsyndroom.nl/cms/publish/content/downloadaddocument.asp?document_id=256
- Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, Corbett A et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 528–536.
- Johnsen GE, Asbjornsen AE. Consistent impaired verbal memory in PTSD: a metaanalysis. *J Affect Disord* 2008; 111: 74–82.
- Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L. The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Dev* 2003; 74: 75–93.
- Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 33–65.