Folia Pharmacotherapeutica mei 2022

Beperkt effect van methylfenidaat op apathie bij patiënten met ziekte van Alzheimer

- **Kernboodschap**
  - De ADMET-2 studie is een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT naar het effect van methylfenidaat op scores van apathie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Gebruik van methylfenidaat was in deze studie geassocieerd met een kleine symptoomverbetering op vlak van apathie, zonder verbetering van het dagelijks functioneren of levenskwaliteit van verzorger of patiënt.
  - Verder onderzoek naar het veiligheidsprofiel en het effect op eindpunten, zoals levenskwaliteit van zorgverlener en patiënt, op grotere schaal en voor langere duur is noodzakelijk voordat een mogelijke plaats van methylfenidaat bij de ziekte van Alzheimer kan worden bepaald.

- **Waarom is deze studie belangrijk?**
  - Apathie (zie "+ meer info") is één van de meest voorkomende symptomen bij ziekte van Alzheimer met gedrags- en zorg-gerelateerde problemen. Apathie gaat gepaard met een negatieve impact op vlak van levenskwaliteit voor zowel de patiënt als voor de verzorgers[1].

    Apathie wordt gekenmerkt door een verlies aan initiatief en interesse, onverschilligheid en een verminderde affectieve respons bij beleving van positieve of negatieve gebeurtenissen. Om apathie bij een persoon met dementie te diagnosticeren, dienen bovengenoemde symptomen minstens vier weken aanwezig te zijn. De geschatte prevalentie van apathie tijdens dementie varieert tussen 20 en 90%. Volgens een populatiestudie was de 5-jaarsprevalentie 71%[2].

  - Deze placebogecontroleerde RCT onderzocht het nut van methylfenidaat (een middel verwant met amfetamines, gebruikt bij ADHD) bij apathie tijdens dementie, waarvoor de onderbouwing tot dan toe zich beperkte tot gevalstudies, observationele studies en enkele kleine, kortdurende RCT's.)

- **Opzet van de studie**
  - De ADMET-2 trial is een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie (behandelingsduur van 6 maanden). Er werden 199 patiënten gerekruteerd, zowel ambulant behandelde patiënten als residenten van woonzorgcentra of assistentiewoningen. De mediane leeftijd van de patiënten was 76 jaar (71 tot 81 jaar).

    De inclusiecriteria zijn: (1) waarschijnlijke diagnose van ziekte van Alzheimer; (2) MMSE score tussen 10 en 28; (3) klinisch significante apathie (frequent of zeer frequent) van een matige of uitgesproken ernst gedurende ten minste 4 weken gemeten met de NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) en (4) aanwezigheid van een verzorger gedurende minstens 10 uren per week (nvdr: de term verzorger in dit artikel wordt gebruikt als overkoepelende term voor zorgverlener en mantelzorger).
    De exclusiecriteria zijn: aanwezigheid van majeure depressie, significante agitatie, agressie of psychotische symptomen. Patiënten met contra-indicaties voor behandeling met methylfenidaat werden eveneens uitgesloten.

  - Behandeling: startdosering 10 mg methylfenidaat per dag, verhoogd naar 20 mg over een periode van 3 dagen, of placebo. In beide groepen kreeg de zorgverlener educatiemateriaal, een wekelijkse therapeutische sessie en een aanspreekpunt in het geval van een crisissituatie. De behandeling duurde in totaal zes maanden.
  - Primaire eindpunten: (1) verandering in apathie score na 6 maanden volgens de zorgverlener); (2) kans op verbetering na 6 maanden volgens het globaal oordeel van een arts-onderzoeker.

- Primaire eindpunten:
De NPI score staat voor "Neuropsychiatric Inventory" en is ontwikkeld om dementie-gerelateerde gedragssymptomen te meten. Er worden 12 domeinen onderzocht (score van 0 tot 12 per domein, hoe hoger de score hoe slechter): apathie, waanideeën, hallucinaties, agitatie, depressie, euforie, aberrant motorisch gedrag, prikkelbaarheid, ontremming, angst, slapen en eten.
De mADCS-CGIC schaal, de "*modified Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impresson of Change*", geeft klinisch belangrijke veranderingen weer volgens het oordeel van een arts-onderzoeker. De schaal focust vooral op veranderingen in cognitie, functioneren en gedrag.
- Secundaire eindpunten:
Apathiescore van 0 op de NPI, apathiescore volgens de DAIR beoordelingsschaal; algemeen dagelijks functioneren (ADCS-ADL)". De belasting van de zorgverlener werd onderzocht via een indirecte meting, namelijk via de *EuroQol 5-dimension 5-level* en "*the dependence scale*". Er werden ook cognitieve testen, inclusief de MMSE test, uitgevoerd aan het begin van de studie en na 2, 4 en 6 maanden.

  - Veiligheid werd onderzocht op basis van systematische registratie van ongewenste effecten.

- **Resultaten in het kort**
  - Resultaten primaire eindpunten:
    De gemiddelde apathiescore was bij aanvang van de studie 8,0 in de methylfenidaat groep en 7,6 in de placebogroep. Na 6 maanden behandeling was de apathie score 3,5 in de methylfenidaat groep versus 4,7 in de placebogroep. De winst met methylfenidaat was statistisch significant in vergelijking met placebo, maar de klinische relevantie is twijfelachtig (gemiddeld verschil van - 1,25 (95% BI van - 2,03 tot - 0,47) op een schaal van 12 punten).
    De kans op verbetering volgens het globaal oordeel van arts-onderzoeker na 6 maanden was niet significant verschillend tussen de groepen.
  - Resultaten secundaire eindpunten:
    Na 6 maanden had 27% (24/89) van de deelnemers in de behandelingsgroep een NPI apathiescore van 0 in vergelijking met 14% (13/90) in de placebo groep. Er werd geen verschil tussen beide groepen aangetoond op vlak van cognitie en schalen die dagelijks functioneren en levenskwaliteit meten.Het effect leek het grootst bij patiënten met een ejectiefractie tussen 40 en 50%. Er was geen statistisch significant verschil meer bij patiënten met een ejectiefractie van 60% of meer.
  - Er werd geen verschil gezien op vlak van andere neuropsychiatrische symptomen, maar wel een toename in afwijkend motorisch gedrag (repetitieve handelingen) in de interventiegroep tegenover de placebogroep, gemeten met de NPI.
  - Er werden 17 ernstige 'events' gemeld in de behandelingsgroep en 10 in de placebogroep, dit waren allemaal hospitalisaties voor niet gerelateerde aandoeningen volgens de onderzoekers.
  - Een hoger aantal deelnemers in de interventiegroep tegenover de placebogroep verloor meer dan zeven procent van het lichaamsgewicht na 6 maanden (10 versus 6). Op vlak van andere ongewenste effecten werd er geen verschil tussen de groepen gevonden.

- **Beperkingen van de studie**
  - Er werd gekeken naar patiënten met een waarschijnlijke diagnose van ziekte van Alzheimer. De resultaten kunnen dus niet veralgemeend worden naar een meer heterogene populatie met (gelijktijdige aanwezigheid van) andere vormen van dementie.
  - De studie keek niet rechtstreeks naar de belasting van de zorgverleners, maar enkel via een indirecte meting (*EuroQol 5-dimension 5-level* en "*the dependence scale*"). De impact van apathie op de levenskwaliteit van zorgverleners is één van de meest nadelige effecten van dementie.
  - De behandelduur was eerder kort (6 maanden), rekening houdend met de ziekteduur van dementie (gemiddeld 8 jaar).
  - Er werden enkel symptoomschalen gebruikt; informatie over belangrijke klinische eindpunten, zoals levenskwaliteit en opname in een instelling, ontbreekt.

- **Commentaar van het BCFI**
  - In deze studie bij personen met ziekte van Alzheimer werd geen effect van methylfenidaat waargenomen op belangrijke eindpunten in de context van dementie, zoals belasting van zorgverleners en levenskwaliteit.
  - Er is nog veel onduidelijkheid over het veiligheidsprofiel van methylfenidaat in een oudere populatie. In deze studie kwam er meer afwijkend motorisch gedrag en klinisch relevant gewichtsverlies voor met methylfenidaat dan met placebo.
  - Een studieduur van zes maanden is mogelijk te kort om bepaalde ongewenste effecten (o.a. cardiovasculair) te detecteren. Volgens een recente retrospectieve studie is er mogelijk een toename van cardiovasculaire ongewenste effecten bij ouderen die amfetamines nemen[5]. Er dient verder onderzoek te gebeuren naar de cardiovasculaire en andere risico's van methylfenidaat bij personen met dementie, teneinde het risico-batenprofiel in deze populatie beter te kunnen inschatten.

Bronnen

1 Scherer RW, Drye L, Mintzer J, et al. The Apathy in Dementia Methylphenidate Trial 2 (ADMET 2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):1-15. doi:10.1186/s13063-017-2406-5

2 Fredericks C. Methylphenidate for Apathy in Alzheimer Disease—Why Should We Care?*JAMA Neurol* 2021;78(11):1311-1313. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2942

3 Dky L, Wc C, A S, Ghy W. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry* 2021;36(9). doi:10.1002/gps.5556

4 Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry.* Published online September 15, 2017. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030316

5 Latronica JR, Taylor JC, Tuan WJ, Bone C. Are Amphetamines Associated with Adverse Cardiovascular Events Among Elderly Individuals? *Journal of the American Board of Family Medicine*2021;34(6). doi:10.3122/jabfm.2021.06.210228

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.