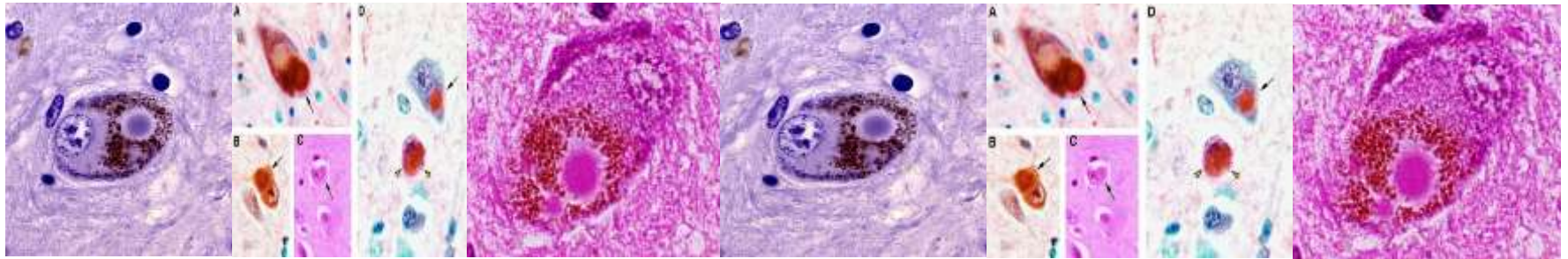


Lewy Body Demens



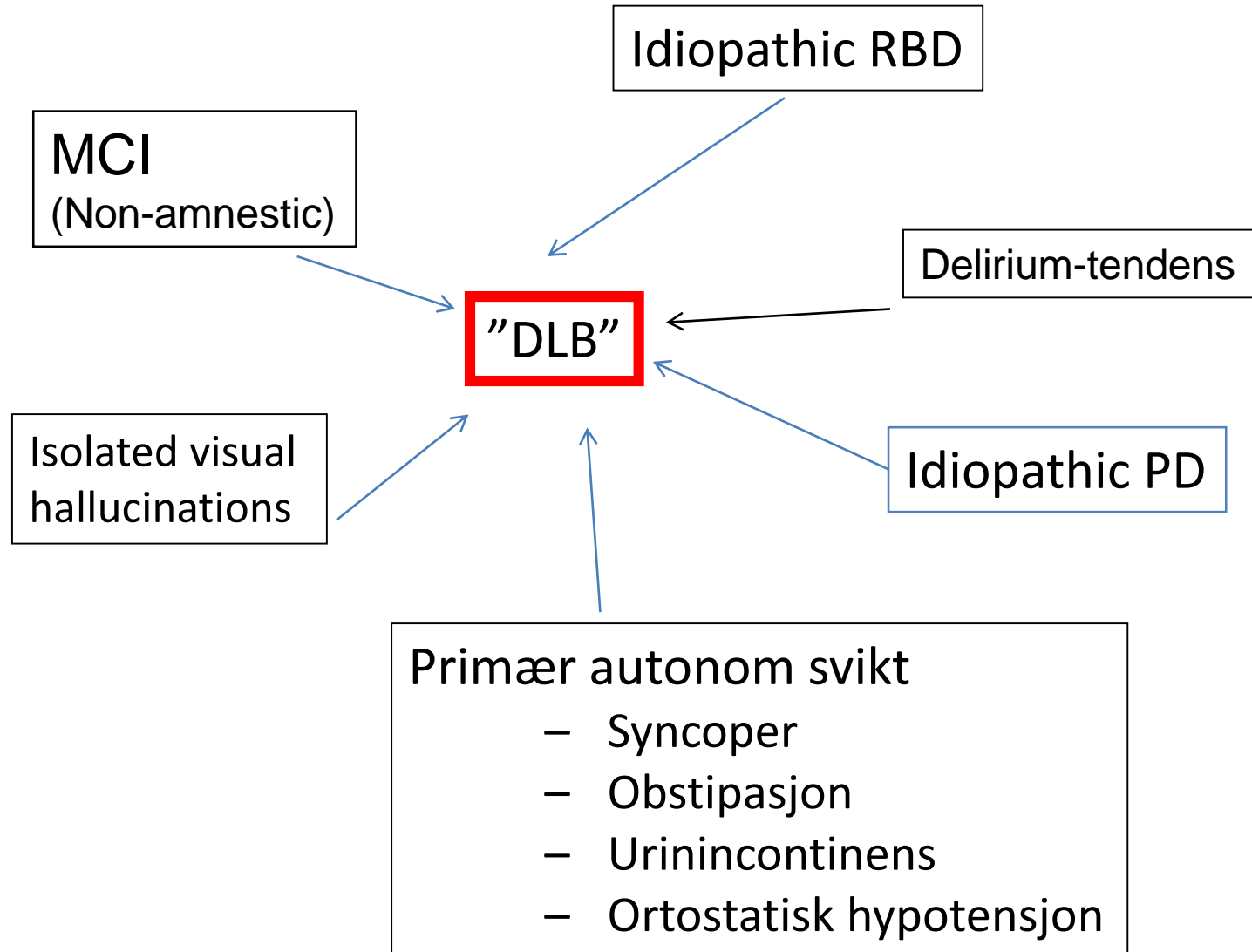
Arvid Rongve

Seksjon for Forskning og Innovasjon og Seksjon for spesialisert behandling,
Klinikk for psykisk helsevern, Helse Fonna, Haugesund.
Universitetet i Bergen, Klinisk Institutt 1.

Disposisjon

- Forekomst
- Klinikk
- **Utredning**
- Diagnose
- **Behandling**
- Prosedyre i Helse Fonna delt på Helsebiblioteket

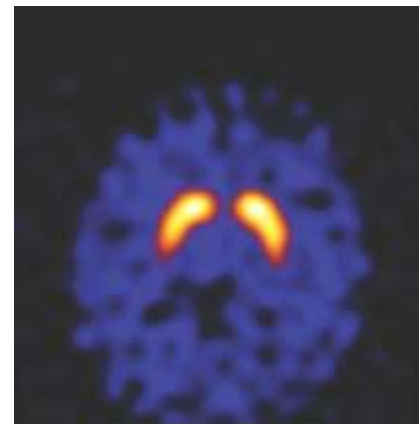
Hvordan og hvor STARTER DLB?



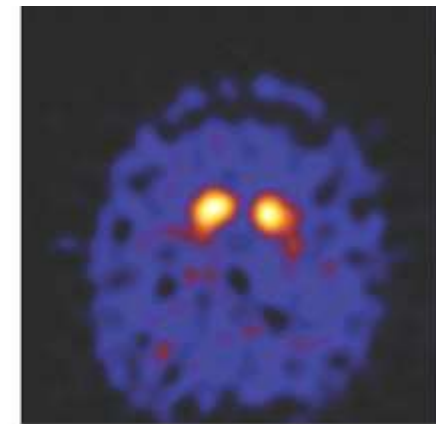
Diagnosekriterier

- Konsensusdiagnose fra 1996
 - Reviderte kriterier 2005
 - Ny revisjon 7.juni 2017
- Hovedkriterium
 - demens
 - Ingen offisielle MCI kriterier
 - Men DSM-V har kriterier for Mild Neurocognitive Disorder due to DLB
- Kjernekrterier
 - Parkinsonisme
 - Synshallusinasjoner
 - Fluktuasjon
- Tillegskriterier (2005)
 - Positiv DaTSCAN/CIT-SPECT
 - Nevroleptikahypersensitivitet
 - REM søvn adferdforstyrrelse (RBD)

DaTSCAN/CIT-SPECT



Normal



Demens med lewylegemer

McKeith at al. 1996 & 2005

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Fourth consensus report of the DLB Consortium

OPEN

Ian G. McKeith, MD,
F Med Sci
Bradley F. Boeve, MD
Dennis W. Dickson, MD
Glenda Halliday, PhD
John-Paul Taylor, PhD,
MRC Psych
Daniel Weintraub, MD
Dag Aarsland, MD
James Galvin, MD, MPH
Johannes Attems, MD
Clive G. Ballard, MRC
Psych, MD
Ashley Bayston, BA, LLB
Thomas G. Beach, MD,
PhD
Frédéric Blanc, MD, PhD
Nicolaas Bohnen, MD,
PhD
Laura Bonanni, MD,
PhD

ABSTRACT

The Dementia with Lewy Bodies (DLB) Consortium has refined its recommendations about the clinical and pathologic diagnosis of DLB, updating the previous report, which has been in widespread use for the last decade. The revised DLB consensus criteria now distinguish clearly between clinical features and diagnostic biomarkers, and give guidance about optimal methods to establish and interpret these. Substantial new information has been incorporated about previously reported aspects of DLB, with increased diagnostic weighting given to REM sleep behavior disorder and ¹²³iodine-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy. The diagnostic role of other neuroimaging, electrophysiologic, and laboratory investigations is also described. Minor modifications to pathologic methods and criteria are recommended to take account of Alzheimer disease neuropathologic change, to add previously omitted Lewy-related pathology categories, and to include assessments for substantia nigra neuronal loss. Recommendations about clinical management are largely based upon expert opinion since randomized controlled trials in DLB are few. Substantial progress has been made since the previous report in the detection and recognition of DLB as a common and important clinical disorder. During that period it has been incorporated into DSM-5, as major neurocognitive disorder with Lewy bodies. There remains a pressing need to understand the underlying neurobiology and pathophysiology of DLB, to develop and deliver clinical trials with both symptomatic and disease-modifying agents, and to help patients and carers worldwide to inform themselves about the disease, its prognosis, best available treatments, ongoing research, and how to get adequate support. *Neurology*® 2017;89:1-13

Forekomst

Demenstype	Andel av personer med demens
Demens ved Alzheimers sykdom	60-70 %
<i>Demens med Lewylegeler</i>	<i>15-20 % 15.8 % probable DLB (DemVest-studien Aarsland et al 2008)</i>
Vaskulær demens	5-30 %
Frontotemporal demens	5-15 % av demens over 65 år og inntil 50 % av demens under 65 år.
Parkinsons demens	3-6%
Alkoholisk demens	2-10 %

Er den kliniske diagnosen sikker ?

- Ja – kriteriene er spesifikke men med sub-optimal sensitivitet.
- Upubliserte data fra Demensstudien på Vestlandet for probable DLB:
 - Sensitivitet 73%
 - Spesifisitet 93%

Synshallusinasjoner

Vel utformede og vedvarende, mennesker eller dyr, ofte i perioder med redusert aktivering.

Best egnet symptom klinisk for å skille DLB og AD initialt, pos. prediktiv verdi 83% (Tiraboschi 2006)

80 % av alle med DLB ved inklusjon i DemVest

Parkinsonisme

PIGD

Hos 26% initialt (Tiraboschi 2006)

50% av alle med DLB ved inklusjon i DemVest

Fluktuasjoner

Vanskelig å påvise klinisk og måle nøyaktig

MAYO fluktuasjonsskala, cutoff 3/4

60% av alle med DLB ved inklusjon i DemVest

Viseospatiell kognitiv svikt

hos 74% av DLB pasienter initialt (Tiraboschi 2006)

Mayo fluktasjonskala

Mayo fluktasjonskala (Ferman et al., 2004)

1. Hender det at pasientens tankeflyt virker desorganisert, uklar eller ulogisk? Ja Nei
2. Hvor ofte er pasienten døsig eller søvning i løpet av dagen, selv om han/hun fikk tilstrekkelig med søvn natten før?
 Hele tiden eller flere ganger om dagen
 En gang daglig eller sjeldnere
3. Hvor mye tid sover pasienten i løpet av dagen (før kl. 19)?
 To timer eller mer
 Mindre enn to timer
4. Stirrer pasienten ut i luften i lange perioder?..... Ja Nei

RBD oppstår vanligvis måneder til år før DLB, men kan oppstå inntil 50 år før. 5 års risiko for DLB/PD er 18 % og 12 års risiko 52% (Claassen2010)
45 % ved inklusjon i DemVest-studien (Rongve et al 2010 JAGS)

MAYO søvnskjema er validert for å diagnostisere RBD og andre søvnforstyrrelser ved demens; sensitivitet 98% og spesifisitet 74%.
(SOVNO)(Boeve et al 2011 in Sleep Med)

Mayo søvnskala

Mayo Søvnskjema - informant*

Kryss av "ja" dersom den beskrevne hendelsen har inntruffet minst 3 ganger

1. Har du noen gang opplevd at pas har prøvd å "agere" ut drømmer i søvne?
(slått/fektet i luften med armene, ropt eller skreket?) Ja Nei

Dersom ja

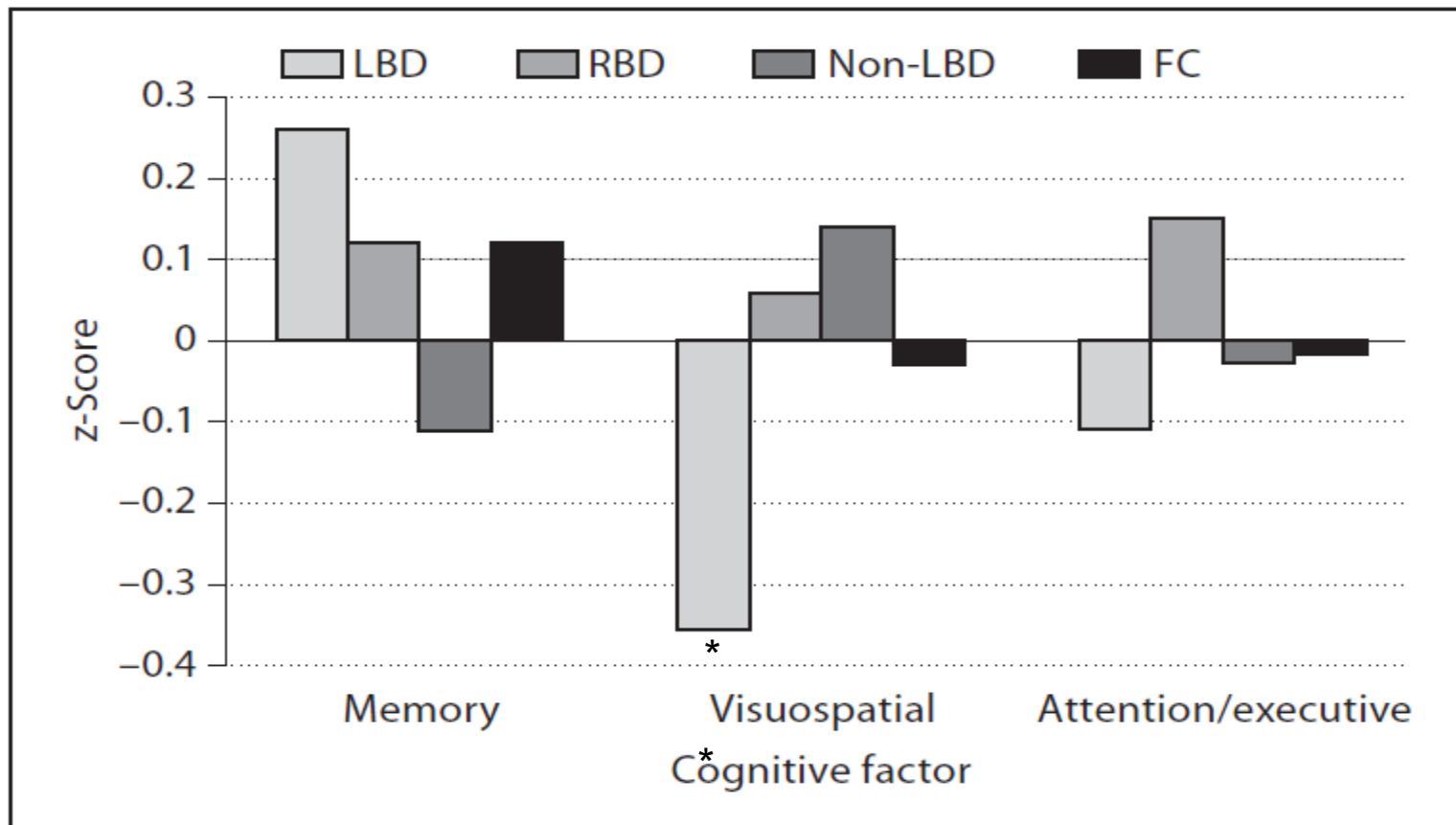
- a) Hvor lenge har dette foregått? År Mnd.
- b) Har pas noen gang blitt skadet pga denne oppførselen? Ja Nei
- c) Har en sengepartner blitt skadet pga oppførselen? Ja Nei Har ingen sengepartner
- d) Har pas fortalt om drømmer hvor pas ble jaget/angrepet som involverte forsvar av seg selv? Ja Nei Har aldri fortalt deg om drømmer
- e) Dersom pas våknet og fortalte om en drøm, stemte detaljene i drømmen med bevegelsene pas gjorde i søvne? Ja Nei Har aldri fortalt deg om drømmer

ANGST og DLB

- 19.5% had clinically significant anxiety
- 22.5% had additional subclinical anxiety.
- Half of the patients reported experiencing anxiety from time to time.
- Patients with Lewy-body dementia reported anxiety more often compared to patients with Alzheimer's disease.
- Anxiety was associated with depression, higher caregiver stress, and more dementia-related impairment, but not with cognitive test performance.
- Caregiver stress and higher CDR score increased the odds for anxiety significantly, even when controlling for depression.

Ref: Hynninen et al. 2012

Kognitiv profil: ulik AD, men ikke patognomonisk

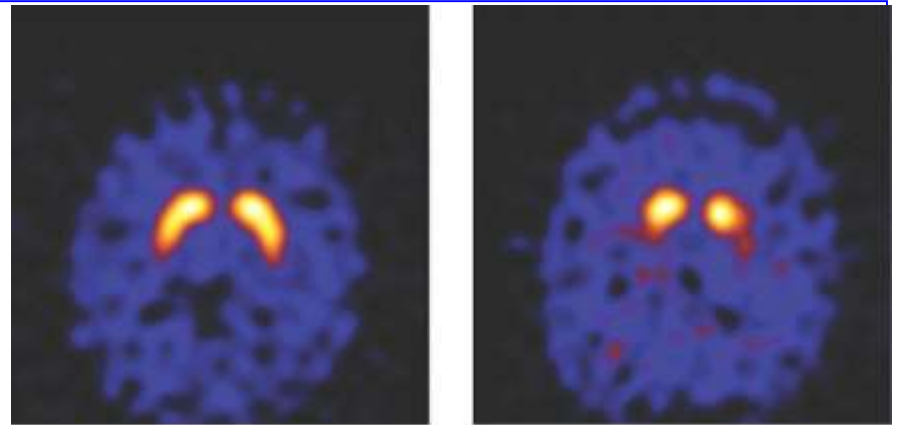


* Sign vs non-DLB cluster

Rongve et al J Am Ger Soc 2010

DaTSCAN

som biomarkør for DLB



(a)

(b)

-skiller DLB fra AD med sensitivitet 78%, spesititet 94% og positiv prediktiv verdi 90%. (O'Brien 2004)

-positiv prediktiv verdi 82.4%, negativ prediktiv verdi 87.5% (O'Brien 2007)

-Possible DLB:

-ved positiv DaTSCAN vil tilstanden klinisk utvikle seg til probable DLB

-ved negativ DaTSCAN vil tilstanden klinisk utvikle seg til annen demens som AD. (O'Brien 2009)

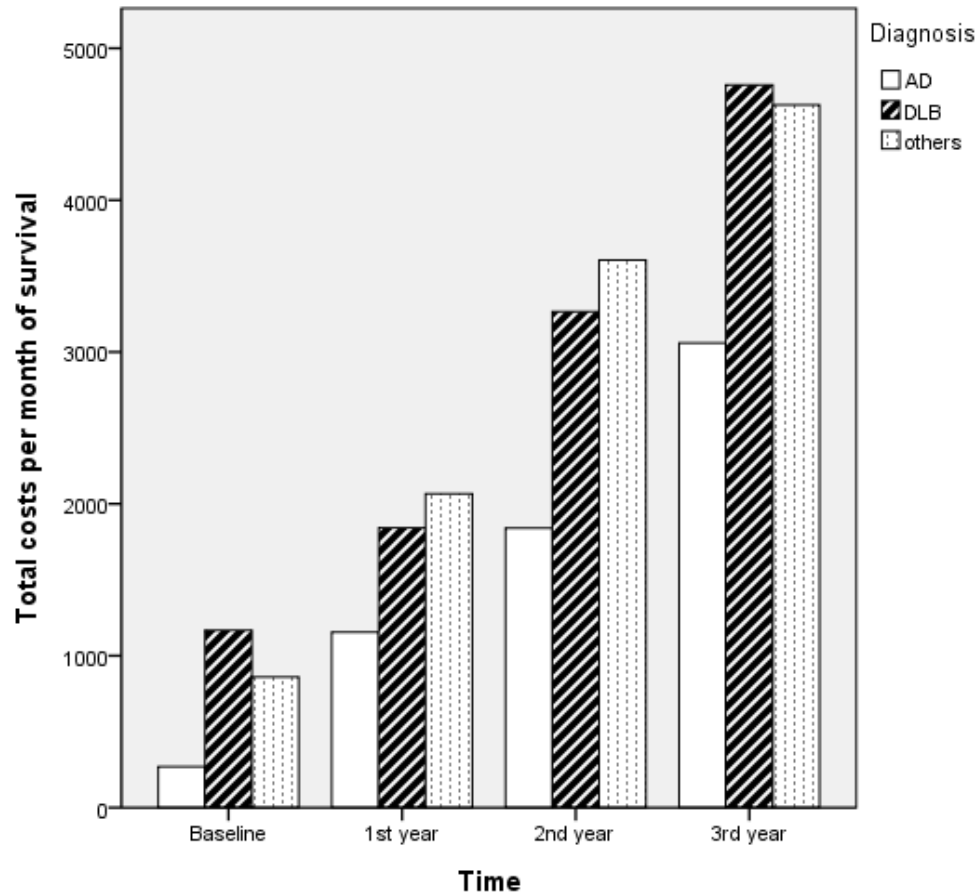
-Ny DaTSCAN studie av demente med falsk positiv eller falsk negativ scan vs. klinisk diagnose. Preliminære data viser at de med falsk positiv scan ser ut til å utvikle typiske symptomer under oppfølging og negativ scan ved typisk klinikk kan skyldes psykofarmaka som SSRI (Siepel 2012)

Prognose: tid til innleggelse i sykehjem og overlevelse

	Alle	AD	DLB	p-verdi
Antall %	229 (100)	133(59.5)	67 (27.0)	
Oppfølgingstid, dager, gj.snitt SD	1786 ± 430	1925 ± 203	1468 ± 601	<0.0005
Tid til innleggelse i sykehjem, dager, median, 95 % CI	1069 (907, 1231)	1308 (1048, 1568)	735 (472, 998)	<0.0005
Overlevelse (år) median, 95 % CI	6,2 (5,2, 7,1)	7,2 (6,6 7,8)	4,3 (3,6 5,2)	<0,0005

Rongve et al 2013
Oesterhus et al 2014

Kostnader per månad i Euro



Ref: Vossius et al 2012

”others” = VaD, PDD, FTD, and alcoholic dementia

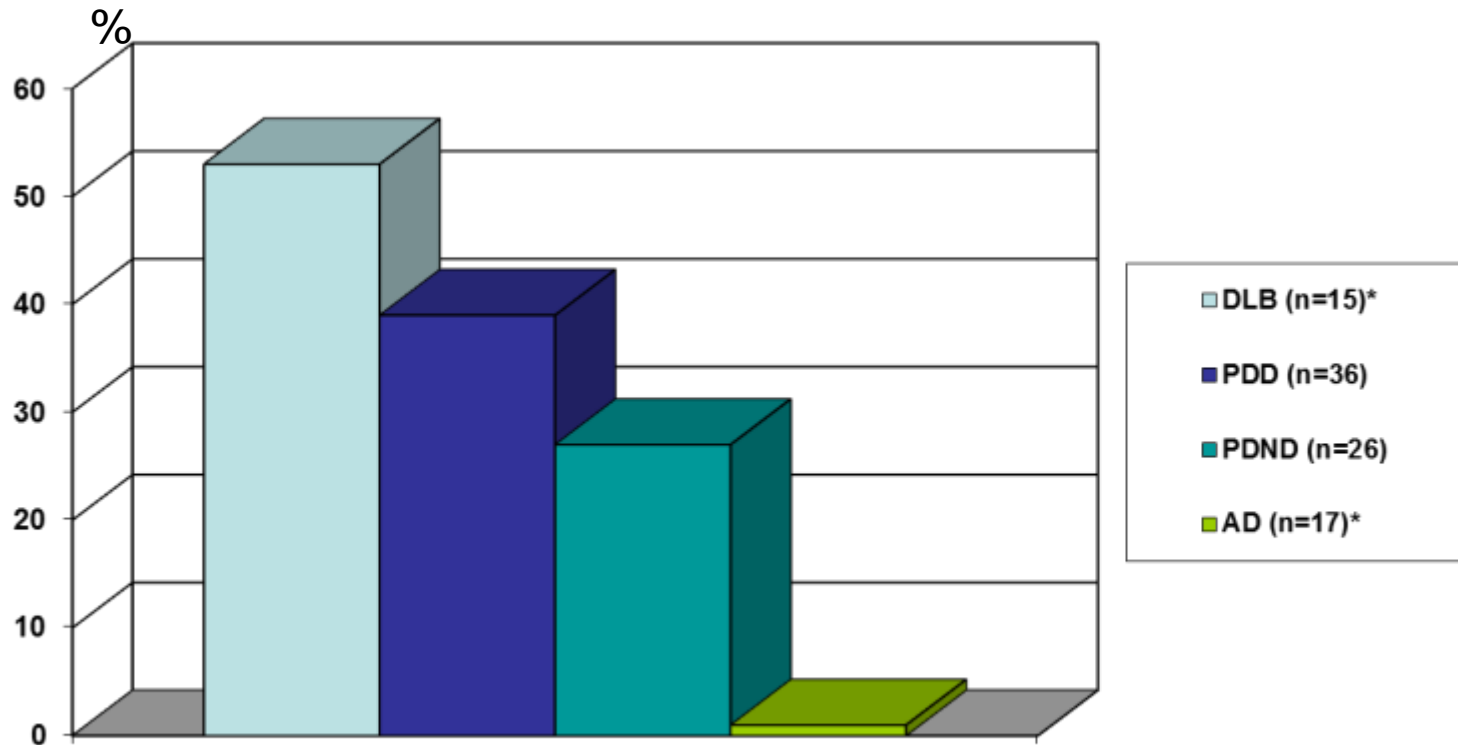
Behandling

- Pasientene er svært følsomme for sentralt virkende medikamenter som nevroleptika og antikolinerge midler.
- Klinisk ofte svært utfordrende fordi bedring av ett symptom med medikamenter ofte vil forverre andre symptomer.
- Ofte feil-behandling med antipsykotika uten at verken demensdiagnose eller spesifikk DLB diagnose er stilt.
- Betydelig problem at man behandler isolerte symptomer som når psykotiske symptomer automatisk behandles med et antipsykotisk medikament.

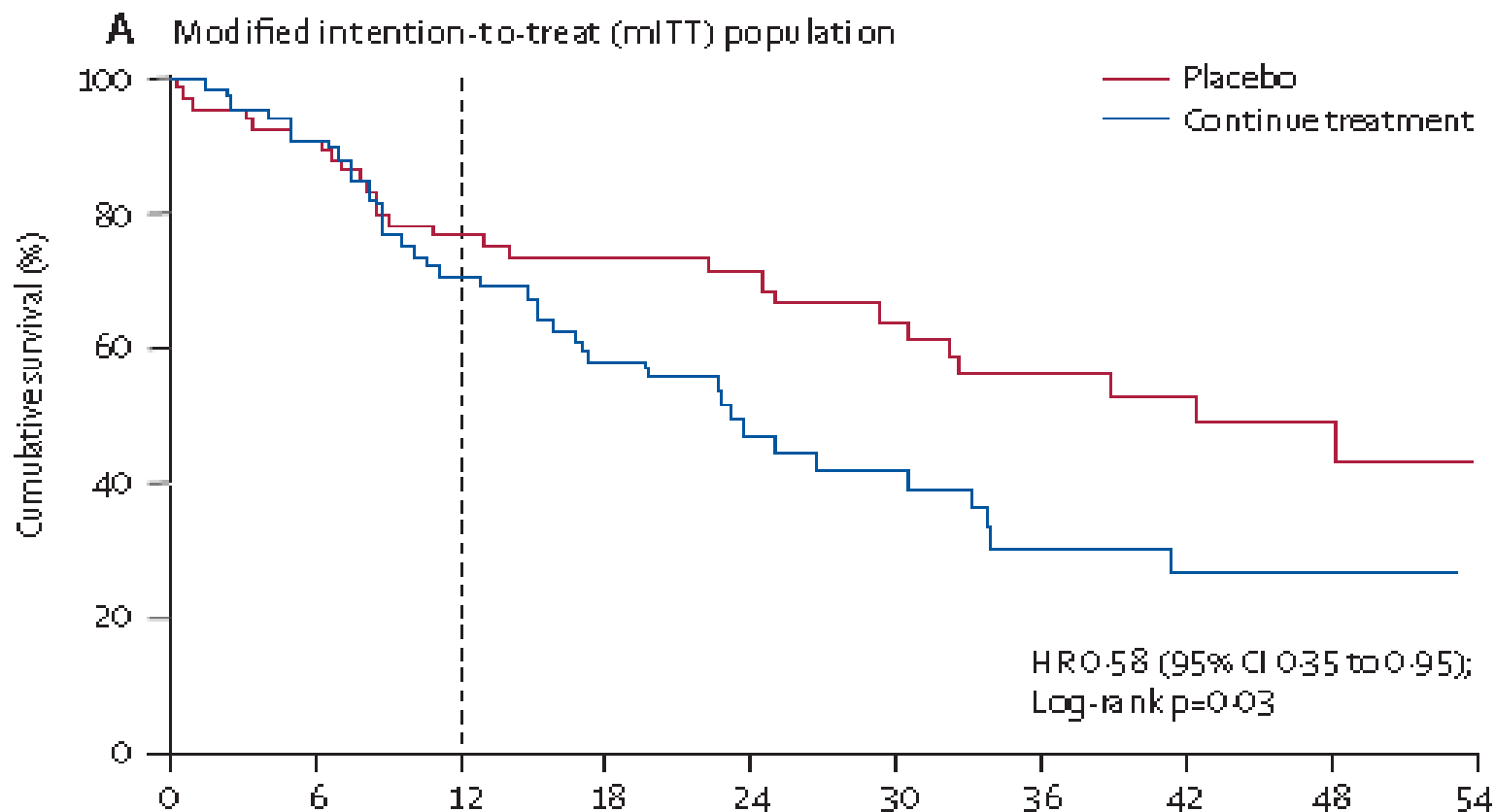
Behandlingsstrategi

- I samarbeid med spesialist oftest
- Sikre diagnose
- Optimalisere miljø og individuelt tilpasset tilnærming
- Diskutere mulige behandlingsalternativer, potensiell effekt og bivirkninger med pasient og pårørende
- Fokuserer på ett symptom om gangen
- Mest aktuelle medikamenter er Exelon (plaster), Aricept og Ebixa.
- Symptomatisk behandling av RBD, parkinsonisme og autonom svikt.
- Unngå nevroleptika

Frequency of marked neuroleptic sensitivity in DLB, PD and AD



Økt mortalitet av antipsykotika ved AD



Ballard et al Lancet Neurol 2009

A double-blind, placebo-controlled multicentre trial of memantine in patients with PDD and DLB

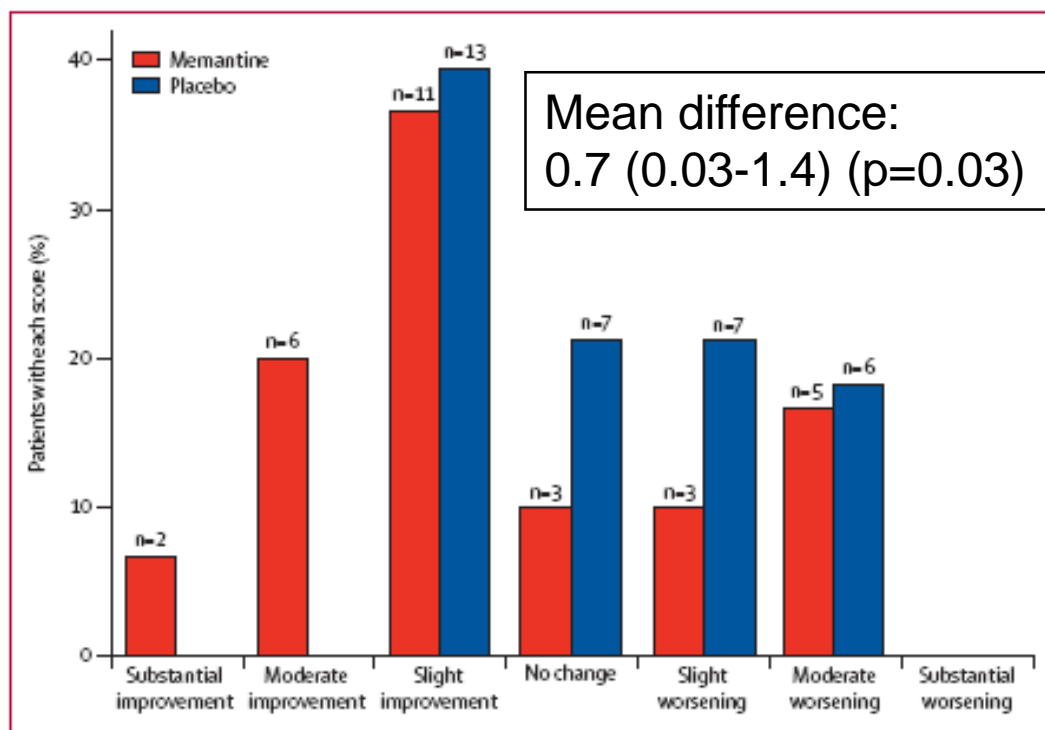


Figure 2: Results of primary efficacy analysis
CGIC=clinical global impression of change.

	Placebo (n=40)	Memantine (n=35)
Headache	3	1
Gastrointestinal symptoms	4	3
Dizziness	1	2
Tiredness	1	3
Stroke	2	1
Psychiatric symptoms	4	3
Swollen face or leg	0	3
Increased sweating	0	2
Confusion	4	0

Data are number of patients. Events occurred in 5% or two patients in either group. Some patients reported several adverse events.

Table 3: Adverse events

Management

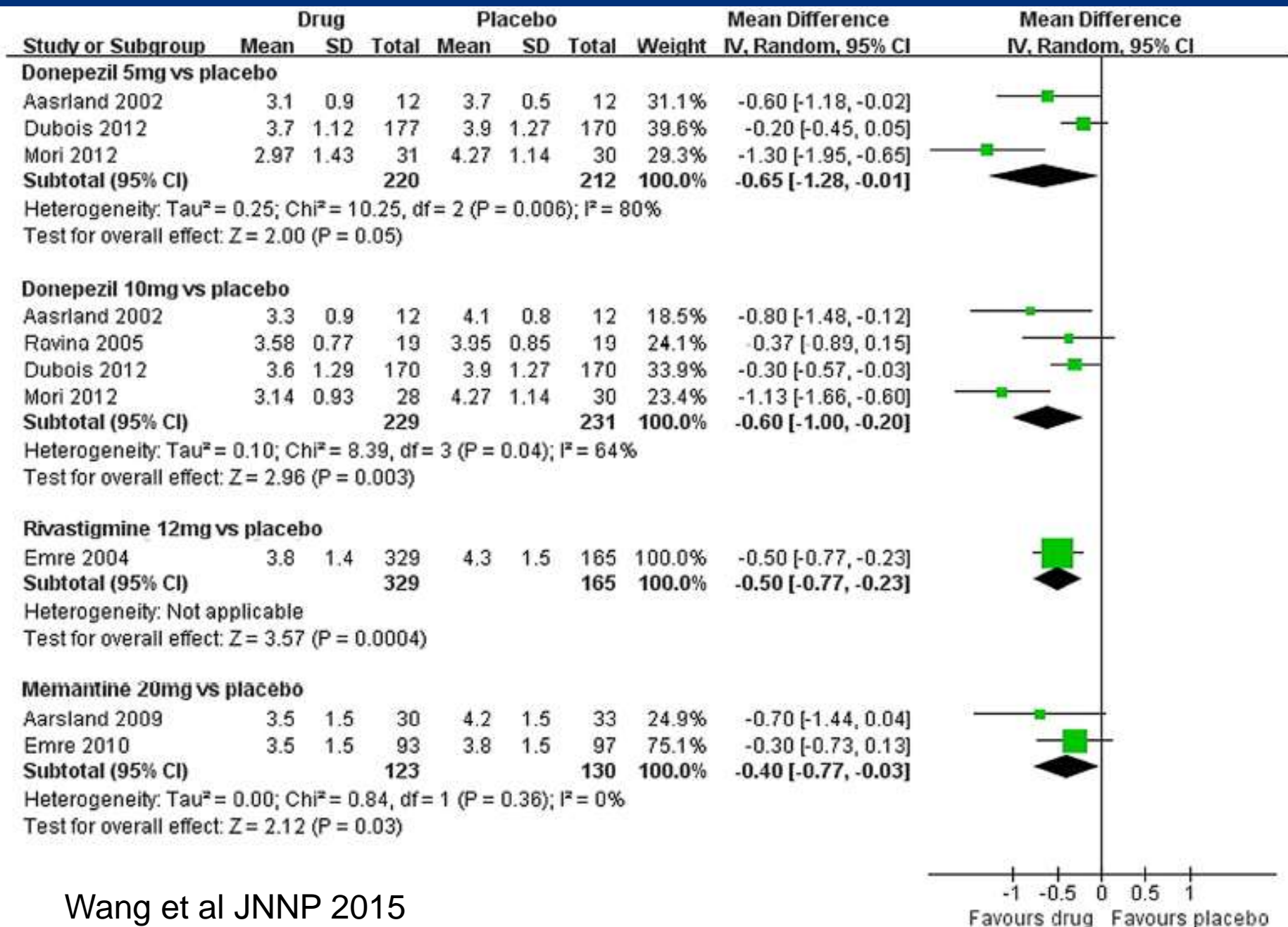
Pharmacologic Options

- Acetylcholinesterase inhibitors
 - donepezil*
 - rivastigmine*
 - galantamine*
- Glutamate antagonist
 - memantine*
- Atypical neuroleptics
 - quetiapine**
 - olanzapine**
 - clozapine**
- Antidepressants
 - sertraline
 - citalopram
 - venlafazine
- Dopaminergics
 - levodopa**
 - pramipexole
 - ropinirole
- Sedatives/hypnotics
 - clonazepam**
 - melatonin**
- Psychostimulants/
wake-promoting agents
 - methylphenidate
 - armodafinil**

* efficacy demonstrated in large RCT

** efficacy suggested in small RCT or open label trials

Anti-demensmidler DLB: CGIC-Meta-analyse



Diagnostisere pre-demens ved DLB

- Om lag halvparten med Lewy Body Demens har typiske symptomer
- Øvrige presenterer som AD – disse er svært vanskelig å diagnostisere korrekt i klinikken.
- Diagnostisering av pre-demens ved DLB kan være enda vanskeligere med tidlige og ukarakteristiske symptomer.

Early symptoms –typically 5-15 years pre-dementia

Decreased sense of smell

REM sleep behavior disorder

- nightmares

- crying or shouting during sleep

 - limb movements during sleep

Constipation

Dizziness on standing

Urinary incontinence

Increased saliva

Increased sweating

Intermediate symptoms

Delirium – provoked or unexplained

Late onset psychiatric disorder

Psychosis

Depression

Later symptoms

Cognitive impairment (non-amnestic mild cognitive impairment)

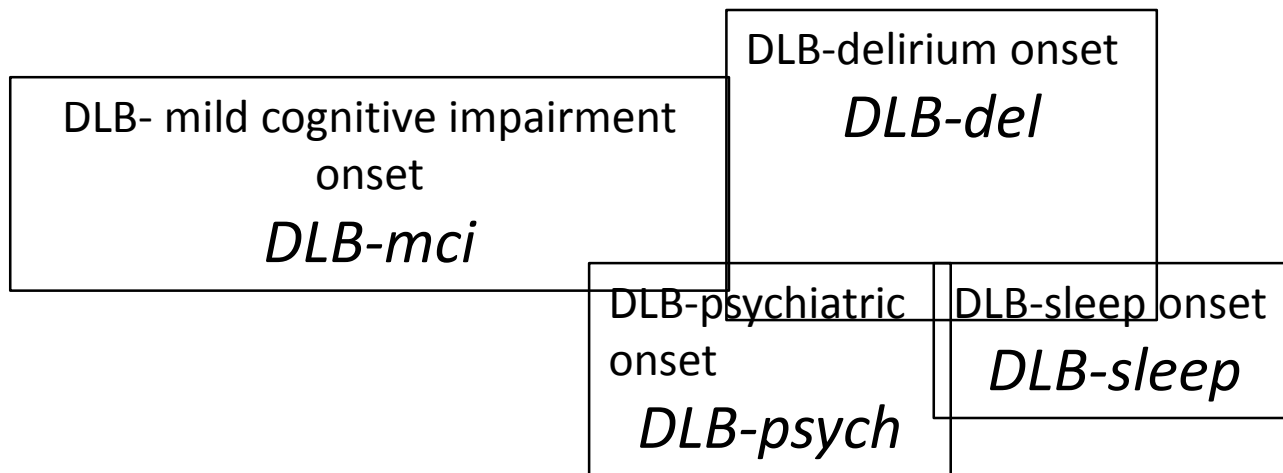
Visual hallucinations, illusions and misconceptions

Parkinsonism

Ref: McKeith et al. in press

Prodromal / pre- dementia DLB

may present as



Mc Keith et al in press

LEWY BODY DEMENS (DLB)

Demens med
Lewylegemer – utredning
og behandling

Helsebiblioteket.no

- › Fagprosedyrer
- › Ferdige

ALDERSPSYKIATRISK
POLIKLINIKK OG DØGNPOST

 HELSE FONNA

Linker

- <http://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/demens-med-lewylegmer-utredning-og-behandling>
- http://prosedyrehandboka.helsefonna.no/modules/module_136/handbook_vilew.aspx

Oppsummering utredning

- Egen prosedyre finnes tilgjengelig på Helsebiblioteket
- Utredning som ved annen kognitiv svikt og demens, MEN legg til
 - MAYO søvn-skjema
 - MAYO fluktasjons-skala
 - Parkinson skala (UPDRS)
 - DaTSCAN/ CIT-SPECT

Oppsummering behandling

- Still korrekt diagnose
- Først ikke-medikamentelle tiltak – se prosedyren
- Fokuser på et symptom om gangen
- Kolinesterasehemmere anbefalt behandling i England og godkjent i Japan.
- Ingen godkjent behandling i Europa og USA
- Ingen sykdomsmodifiserende terapi, men forsøk med immunoterapi og vaksiner pågår.