

5

Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van dementie

10

15

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

20 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

25 Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Verenso, specialisten Ouderengeneeskunde

Alzheimer Nederland

Mezzo, Landelijke vereniging voor Mantelzorgers en Vrijwilligerszorg

30 Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlands Instituut van Psychologen

Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

35

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

40 **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN DEMENTIE
©2014 Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie

5 Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Postbus 2704
3500 GS Utrecht
www.nvkg.nl

10

15

20

25

30

35

40 Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk

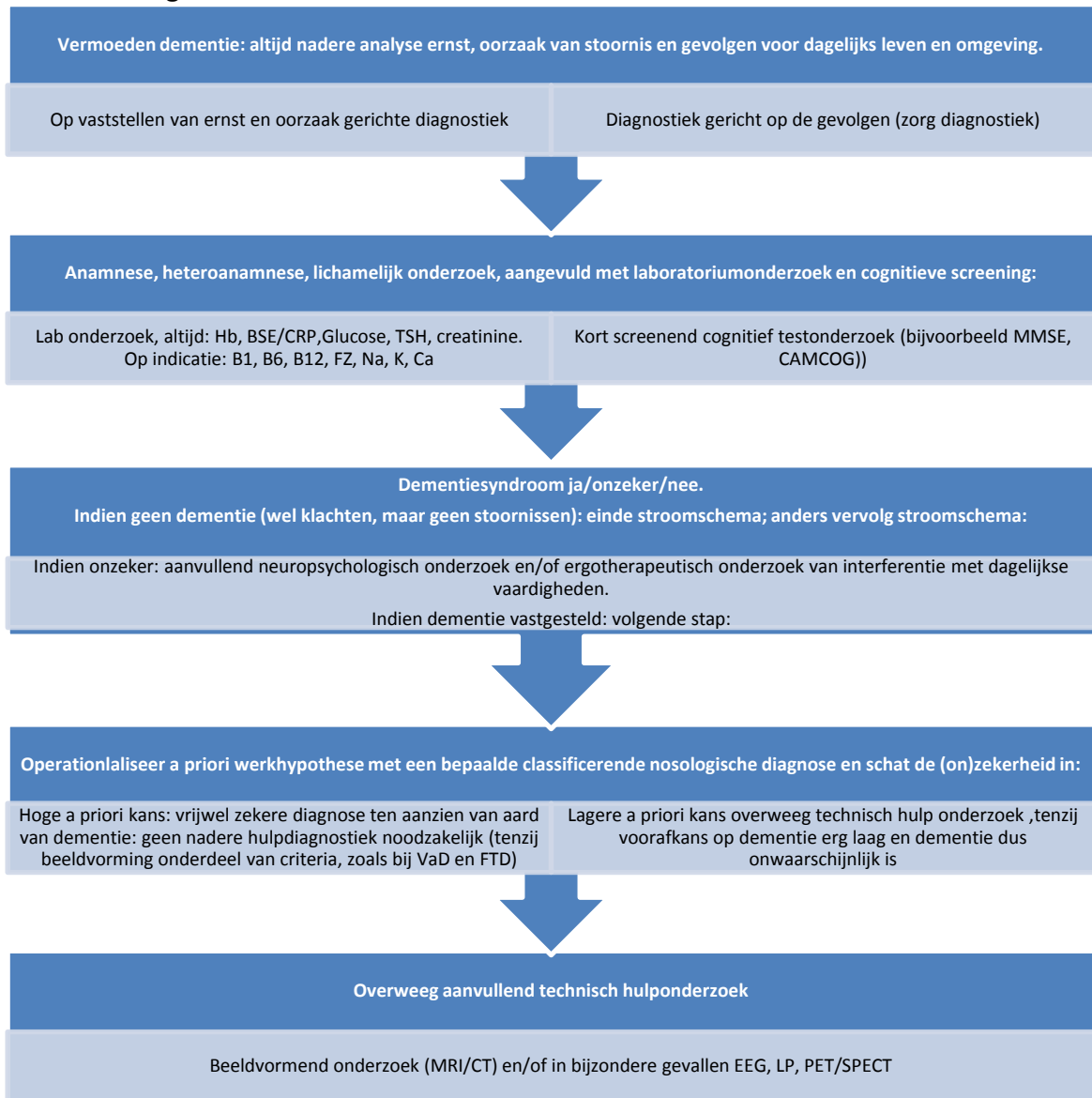
45 of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

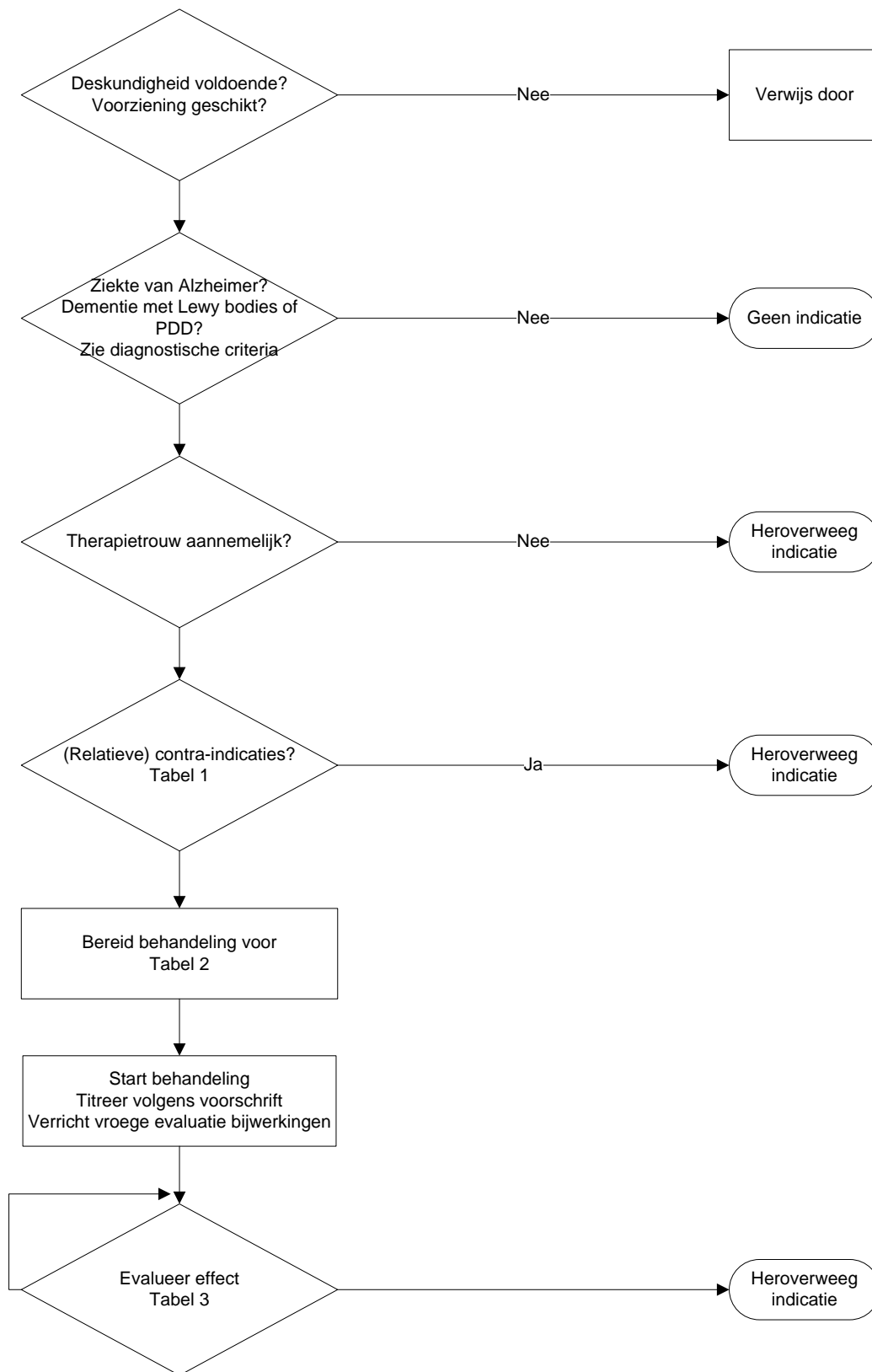
	SAMENVATTING	4
5	HOOFDSTUK 1 ALGEMENE INLEIDING	16
	HOOFDSTUK 2 METHODIEK RICHTLIJNONTWIKKELING	18
	HOOFDSTUK 3 DIAGNOSTIEK	23
	3.1 ALGEMENE INLEIDING DIAGNOSTIEK.....	23
	3.2 CLASSIFICATIE	26
10	3.3 DIAGNOSTISCHE CRITERIA	28
	3.4 NEUROPSYCHOLOGISCH ONDERZOEK EN COGNITIEVE SCREENINGSINSTRUMENTEN	35
	3.5 STRUCTURELE BEELDVORMING.....	40
	3.6 KLINISCH NEUROFYSIOLOGISCH ONDERZOEK	45
	3.7 LIQUORONDERZOEK.....	49
15	3.8 AANVULLENDE DIAGNOSTIEK MET SPECT OF PET	59
	HOOFDSTUK 4 BEHANDELING	69
	4.1 BEHANDELING MET NEUROTRANSMITTER-MODULERENDE GENEESMIDDELEN	71
	4.2 MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN NEUROPSYCHIATRISCHE SYMPTOMEN.....	108
	4.3 PSYCHOSOCIALE EN OVERIGE NON-FARMACOLOGISCHE INTERVENTIES	135
20	HOOFDSTUK 5 OVERIGE ONDERWERPEN	166
	5.1 REGIONALE SAMENWERKING DEMENTIEZORG	166
	5.2 DE ZORGSTANDAARD DEMENTIE EN DE MULTIDISCIPLINAIRE RICHTLIJN	168
	5.3 WILSBEKWAAMHEID TEN AANZIEN VAN MEDISCHE BESLUITVORMING	171
	5.4 EINDE VAN LEVEN (WILSVERKLARING EN EUTHANASIE).....	176
25	5.5 RIJGESCHIKTHEID	179
	HOOFDSTUK 6 BUDGETIMPACTANALYSE	184
	BIJLAGE 1 GLOSSARIUM	187
	BIJLAGE 2 BELANGENVERKLARINGEN	191
	BIJLAGE 3 VERSLAG INVITATIONAL CONFERENCE	196
30	BIJLAGE 4 VERSLAG FOCUSGROEPEN	198
	BIJLAGE 5 ZOEKVERANTWOORDING	200
	BIJLAGE 6 IMPLEMENTATIE EN INDICATOREN	204
	BIJLAGE 7 RAPPORTAGE BUDGET IMPACT ANALYSE	205

Samenvatting

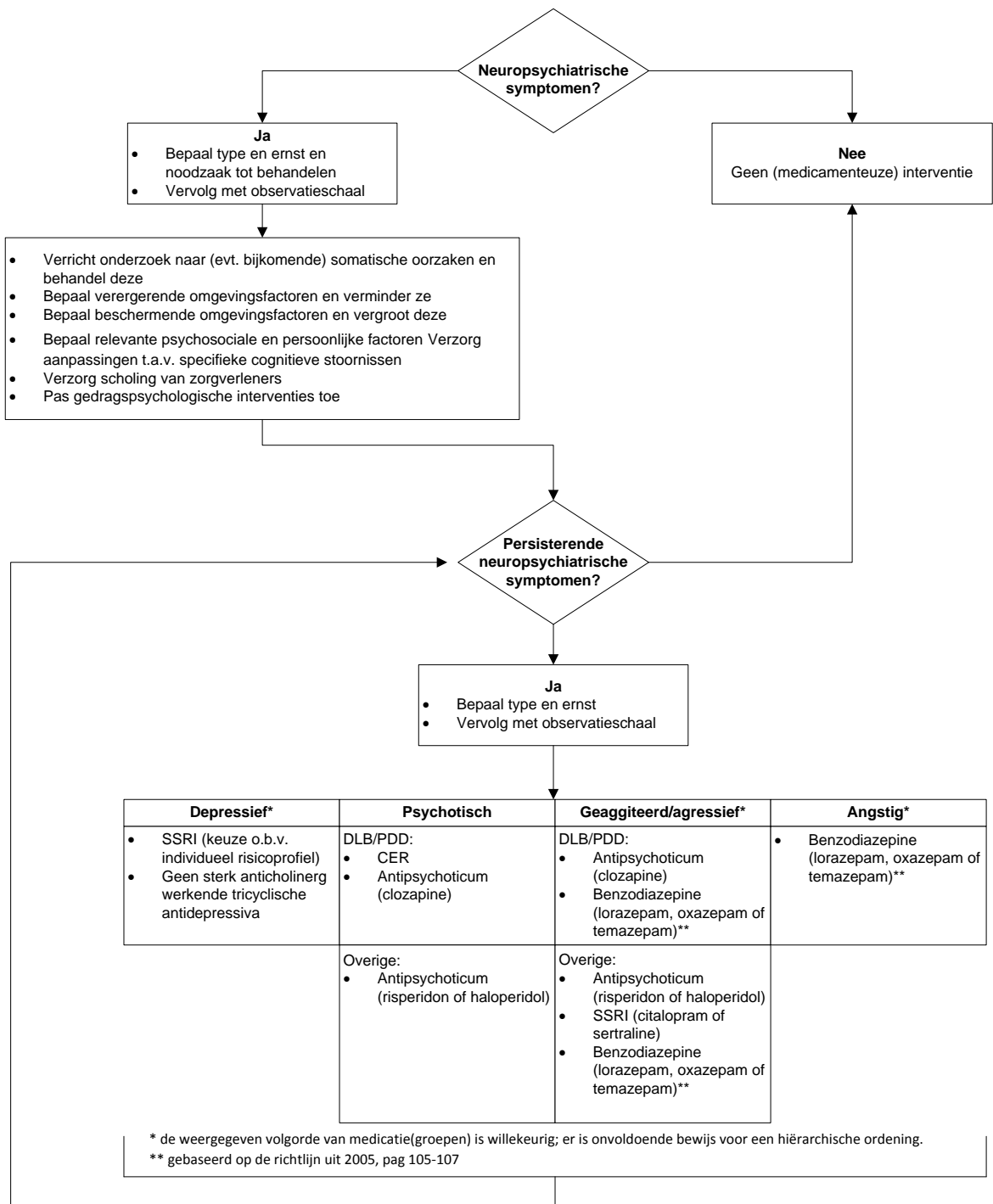
Flowchart diagnostiek van dementie



Stroomdiagram symptomatische therapie met cholinesteraseremmers en memantine



Stroomdiagram neuropsychiatrische interventies



Hoofdstuk 3 Diagnostiek

3.3 Neuropsychologisch onderzoek en cognitieve screeningsinstrumenten

Gebruik een cognitief screeningsinstrument voor de onderbouwing van de klinische indruk dat er sprake is van cognitieve achteruitgang	
---	--

Pas het NPO toe bij twijfel over de aan- of afwezigheid van cognitieve stoornissen die zouden kunnen wijzen op (het begin van) ziekten die dementie veroorzaken	
---	--

5 3.4 Structurele beeldvorming

Overweeg beeldvorming bij patiënten met dementie indien gewenst met als doel positieve aanwijzingen te vinden voor een specifieke oorzaak of voor een combinatie van oorzaken, en ter uitsluiting van (neurochirurgisch) behandelbare aandoeningen.	
---	--

Gebruik bij de beschrijving van de MRI semikwantitatieve scores voor hippocampale atrofie, globale cerebrale atrofie en wittestofschade. De twee atrofie maten kunnen ook op een CT worden gescoord, wittestofschade niet.	Streefnorm, implementatietermijn: drie jaar
--	---

Recent ontwikkelde MRI-technieken zoals Diffusion Tensor Imaging (DTI), arterial spin labeling (ASL), en resting state functionele MRI (fMRI) hebben geen plaats in de reguliere diagnostiek van cognitieve stoornissen	
---	--

Verricht bij verdenking op de ziekte van Creutzfeld-Jacob een DWI (Diffusion Weighted Imaging)-MRI	
--	--

Verricht bij verdenking op Vasculaire dementie of Frontotemporale dementie beeldvorming (bijvoorbeeld MRI) met het oog op de geldende criteria voor deze aandoeningen (zie 3.2, classificatie-criteria).	
--	--

10

3.5 Klinisch neurofysiologisch onderzoek

Verricht niet routinematig een EEG bij dementiediagnostiek (zie stroomschema diagnostiek)	
---	--

Overweeg het maken van een EEG bij twijfel over de diagnose dementie met Lewy bodies, en bij verdenking op metabole/toxische/infectieuze encefalopathie. Bij twijfel aan de diagnose ziekte van Alzheimer kan een EEG worden overwogen, afhankelijk van de andere differentiaal diagnostische overwegingen	
--	--

Maak een EEG bij verdenking op CJD en bij verdenking op (temporale) epilepsie	
---	--

15

3.6 Liquoronderzoek

Liquordiagnostiek heeft geen plaats in de routinediagnostiek bij dementie (zie stroomschema)	
--	--

Overweeg aanvullende liquordiagnostiek indien de ziekte van Alzheimer in de differentiaal diagnose is opgenomen, met name bij jonge patiënten en indien het overig aanvullend onderzoek onvoldoende bijdraagt aan de diagnose en meer zekerheid gewenst is.	
---	--

Bepaal bij verdenking op CJD het 14-3-3-eiwit en Totaal-tau in de liquor.	
---	--

5

3.7 Aanvullende diagnostiek met SPECT of PET

FDG-PET, perfusie-SPECT en FP-CIT SPECT hebben geen plaats in de routinediagnostiek bij dementie (zie stroomschema diagnostiek, tenzij als onderdeel van de diagnostische criteria voor FTD).	
---	--

Overweeg FDG-PET bij twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer, bijvoorbeeld in verband met atypische presentatie dan wel jonge debuutleeftijd.	
---	--

Gebruik FDG-PET onderzoek voor het kunnen vaststellen van de diagnose 'waarschijnlijk FTD' bij ontbreken van atrofie bij MRI-onderzoek.	
---	--

Overweeg FP-CIT SPECT onderzoek indien er maar één kerncriterium voor dementie met Lewy bodies aanwezig is en derhalve twijfel over de diagnose blijft bestaan.	
---	--

10

Hoofdstuk 4 Behandeling

4.2 Behandeling met neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen

4.2.1 Cholinesteraseremmers

Bespreek en overweeg het starten van cholinesteraseremmers voor de symptomatische behandeling van lichte tot matige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer en gebruik het behandelprotocol (zie stroomdiagram).	
--	--

15

Gebruik geen cholinesteraseremmers voor de symptomatische behandeling van vasculaire dementie, frontotemporale dementie of ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer	
--	--

Bespreek en overweeg het starten van rivastigmine voor de symptomatische behandeling van dementie bij PDD en DLB en gebruik het behandelprotocol)(zie stroomdiagram)	
--	--

Behandel neuropsychiatrische symptomen bij PDD/DLB bij voorkeur met een cholinesteraseremmer	
--	--

Gebruik bij voorkeur rivastigmine in pleistervorm of galantamine in vertraagde afgifte	
--	--

Gebruik geen combinatie therapie van memantine met cholinesteraseremmer voor patiënten met dementie.	
--	--

Bij het voorschrijven van cholinesteraseremmers moet de behandeling zorgvuldig worden opgebouwd en geëvalueerd op effecten en bijwerkingen.	Veiligheidsnorm
---	-----------------

Voor de start van een behandeling dienen mogelijke bijwerkingen met de patiënt besproken te worden.	
---	--

5

Indien bijwerkingen optreden, moet opnieuw een afweging plaatsvinden tussen de mogelijke voor- en nadelen van medicamenteuze behandeling.	
---	--

Vanwege het risico op syncope en ritme- of geleidingsstoornissen is het voorschrijven van CER gecontra-indiceerd in geval van ernstig hartfalen, 'sick sinus syndrome', sinoatriaal en atrioventriculair block, en syncope ten gevolge van ritmeproblemen in de voorgeschiedenis (tenzij hier al een pacemaker voor is gegeven).	Veiligheidsnorm
--	-----------------

4.2.2 Memantine

Overweeg memantine bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, waarbij het doelsymptoom de functionele status is. Start eventuele behandeling in het kader van een behandelprotocol (zie stroomdiagram).	
---	--

Gebruik geen memantine bij lichte tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer.	
--	--

10

Gebruik geen memantine voor de behandeling van agitatie bij de ziekte van Alzheimer.	
--	--

Gebruik geen memantine bij patiënten met frontotemporale dementie, vasculaire dementie, dementie met Lewy bodies en dementie bij de ziekte van Parkinson.	
---	--

4.3 Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen

15

4.3.1 Antipsychotica

Start enkel een medicamenteuze behandeling tegen ernstige neuropsychiatrische symptomen na diagnostiek en behandeling van een lichamelijke of medicamenteuze oorzaak en toepassing van psychosociale interventies en/of interventies in de omgeving.	Veiligheidsnorm
--	-----------------

Geef antipsychotica in eerste instantie in een lage dosering bij behandeling van ernstige neuropsychiatrische symptomen.	
--	--

Geef bij psychose bij dementie als middel van eerste keus risperidon 0,5 tot 2 mg/dag.	
--	--

Geef bij agressie bij dementie als middel van eerste keus haloperidol 0,5 tot 3 mg/dag of risperidon 0,5 tot 2 mg/dag.	
--	--

Geef bij agressie bij dementie geen haloperidol of risperidon aan patiënten met een hypokinetisch rigide syndroom en bij patiënten met dementie met Lewy bodies.	Veiligheidsnorm
--	-----------------

5

Geef bij neuropsychiatrische symptomen bij dementie met Lewy bodies of dementie bij de ziekte van Parkinson rivastigmine als middel van eerste keus. Overweeg, bij onvoldoende effect, clozapine bij deze patiëntengroep in een startdosering van 6,25 mg.	
--	--

Overweeg bij het gebruik van antipsychotica de toegenomen kans op cerebrovasculaire aandoeningen en verhoogde sterftkans.	Veiligheidsnorm
---	-----------------

Evalueer periodiek of voortzetting van het gebruik van antipsychotica noodzakelijk is, waarbij een gebruik van maximaal drie maanden wordt gehanteerd.	
--	--

4.3.2 Antidepressiva

Wanneer er sprake is van een depressie bij dementie moet deze behandeld worden. Wanneer deze ernstig is en niet-farmacologische interventies onvoldoende werkzaam zijn kan een behandeling met een antidepressivum worden overwogen.	
--	--

10

Start een antidepressivum bij dementie uitsluitend na vastleggen van doelsymptomen en behandelduur. Evalueer effect en potentiële bijwerkingen van antidepressiva periodiek.	
--	--

Het is raadzaam de behandeling van een depressie bij dementie volgens de multidisciplinaire richtlijn depressie uit te voeren, met uitzondering van gebruik van de anticholinerg werkzame tricyclische antidepressiva (zie onder).	
--	--

SSRIs kunnen overwogen worden bij ernstige neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Citalopram en sertraline kunnen overwogen worden bij agitatie bij dementie.	
--	--

Antidepressiva met een anticholinerg effect zijn potentieel ongewenst vanwege een nadelig effect op cognitie.	Veiligheidsnorm
---	-----------------

Evalueer periodiek of voortzetting van het gebruik van antidepressiva bij dementie noodzakelijk is, waarbij even als bij antipsychotica een periode van maximaal drie maanden tot her-evaluatie wordt gehanteerd.	
---	--

4.3.3 Anticonvulsiva

Gebruik geen valproïnezuur en carbamazepine bij de behandeling van agitatie bij dementie.	Veiligheids-norm
---	------------------

5

4.4 Psychosociale en overige non-farmacologische interventies

4.4.1. Interventies primair gericht op de patiënt

Adviseer het toepassen van cognitieve stimulatie bij personen met een lichte tot matig ernstige vorm van dementie om het cognitieve functioneren te verbeteren.	
---	--

Adviseer geen reminiscentietherapie ter verbetering van cognitief functioneren of gedrag bij personen met dementie.	
---	--

Adviseer geen validatietherapie ter verbetering van gedrag of stemming bij personen met dementie.	
---	--

10

Adviseer geen sensore stimulatie-interventies ter verbetering van gedrag of stemming bij personen met dementie	
--	--

Adviseer lichaamsbeweging, bijvoorbeeld in de vorm van 30 minuten wandelen meerdere malen per week, voor personen met dementie ter verbetering van cognitie, conditie en stemming.	
--	--

Schrijf Souvenaid® niet voor bij de ziekte van Alzheimer.	
---	--

4.4.2 Interventies gericht op mantelzorgers

Adviseer mantelzorgers van personen met dementie deel te nemen aan ondersteunende gespreksgroepen gericht op het bevorderen van de mentale gezondheid.	
--	--

15

Adviseer mantelzorgers het toepassen van cognitieve herstructurering om psychische klachten (depressie, angst en aan de zorg gerelateerde symptomen van stress) te verminderen.	
---	--

4.4.3 Interventies die zowel op de persoon met dementie als de mantelzorgers zijn gericht

Adviseer een uit meerdere onderdelen samengestelde interventie ter verbetering van zowel het functioneren van de persoon met dementie als de mantelzorgers. Deze interventie dient aan te sluiten op de individuele behoeften van zowel de persoon met dementie als de mantelzorgers.	
---	--

Overweeg om voor mantelzorgers deelname aan een ondersteunende gespreksgroep en cognitieve herstructurering in de gecombineerde interventie op te nemen, bijvoorbeeld beweging en cognitieve stimulatie voor de patiënt en counseling voor de partner.	
--	--

Stem het aantal sessies en de lengte van de interventie af op de uitkomsten die de gecombineerde interventie beoogt.	
--	--

Overweeg om casemanagement actief te bespreken en aan te bieden bij het opstellen van het individuele zorgplan voor dementie.	
---	--

5 **4.4.4 Interventies gericht op verzorgend personeel**

Draag actief en laagdrempelig bij aan het verspreiden en benutten van de relevante kennis en inzichten met betrekking tot dementie onder verzorgend personeel	
---	--

Hoofdstuk 5 Overige onderwerpen

5.1 Regionale samenwerking dementiezorg

Hulpverleners moeten in Nederland per regio, voor patiënten en hun naasten goed vindbare en heldere afspraken maken over hoe en door wie de hulpvragen worden beantwoord van de patiënt met dementie in de verschillende stadia van het ziekteproces	
--	--

10

5.3 Wilsbekwaamheid

Besluit niet te snel tot een expliciete beoordeling van wilsbekwaamheid. Doe dit alleen als daar een concrete aanleiding toe is, namelijk wanneer er een zeer belangrijk besluit te nemen is en de patiënt gerede aanleiding tot twijfel geeft over zijn wilsbekwaamheid	
--	--

Wanneer de wilsbekwaamheid wordt beoordeeld moet deze altijd per voorliggende beslissing ('ter zake') worden beoordeeld. Dit houdt in dat de wilsbekwaamheid voor iedere beslissing apart moet worden beoordeeld en afhankelijk van de gestelde diagnose, eventueel herhaald moet worden over tijd	
--	--

Ook een persoon die niet wilsbekwaam is voor een bepaalde beslissing, moet goed geïnformeerd worden	
---	--

15

5.4 Einde van leven (wilsverklaring en euthanasie)

Ga na of er sprake is van informatiebehoefte met betrekking tot zaken rondom het levenseinde, zoals behandelbeperkingen (wel of niet reanimeren) en euthanasie	
--	--

Indien een patiënt geïnformeerd wil worden over euthanasie, is het van belang aan te geven dat gezien de huidige wetgeving en de adviezen van de KNMG, euthanasie bij dementie vooral toepasbaar is in het beginstadium van de ziekte.	
--	--

Bij de vaak complexe vragen rondom een actuele euthanasiewens bij dementie, zeker als het niet om een beginstadium gaat, is het verstandig vroegtijdige consultatie van een SCEN arts te vragen en eventueel kan overlegd worden met de SCEN afdeling van de KNMG.	
--	--

Indien er een wilsverklaring aanwezig is, dient de arts de inhoud en de beperkingen van een wilsverklaring te bespreken. Ook dient de arts toe te lichten dat een herhaling van de bespreking van de wensen en wilsverklaring van en met de patiënt van belang is.	
--	--

Een wilsverklaring dient toegespitst te zijn op specifieke omstandigheden en vergt onderhoud waarop op gezette tijden de wensen van de patiënt worden besproken en vastgelegd.	
--	--

5

5.5 Rijgeschiktheid

<p>Bij de klinische verdenking op (of aangetoonde) cognitieve stoornissen en de wens tot zelfstandig gebruik van een auto, dient een specialistisch onderzoek naar rijgeschiktheid te worden uitgevoerd onder regie van het CBR en volgens de laatst geldende regelgeving. Dit dient te worden opgestart door de patiënt (insturen eigen verklaring), of bij gevaar door de behandelend arts (via direct contact met CBR).</p> <p>Het CBR bepaalt of een patiënt met een zeer lichte of lichte ernst van dementie (CDR 0,5 en CDR 1) nog rijgeschikt verklaard kan worden, bij een verder gevorderde dementie (CDR>1) is dit niet meer mogelijk.</p>	
---	--

Bij een eventuele melding aan het CBR van het vermoeden van afname van de rijgeschiktheid door dementie, bij een patiënt die geen eigen verklaring wenst in te sturen, dient de behandelend arts actief een afweging te maken tussen het belang van de medische geheimhouding en het belang van veiligheid van de patiënt, zijn bijrijders en de overige weggebruikers. Hierna kan de arts eventueel overgaan tot directe melding bij het CBR.	
--	--

Het starten van een keuringsprocedure van rijgeschiktheid is een voor de patiënt en familie zeer belastend onderzoek met mogelijk verstrekking gevolgen, zoals het intrekken van het rijbewijs. De begeleiding moet hierop zijn afgestemd en worden uitgevoerd door professionals met ervaring hierin. Een deel van de belasting, zowel emotioneel als qua kosten en tijd, kan worden weggenomen als de behandelend specialist bereid is het CBR te informeren. Als de specialist een duidelijk verslag van de objectieve bevindingen en vaststellen van de CDR meestuurt met de eigen	
--	--

verklaring, kan het onafhankelijk onderzoek door de dementiespecialist komen te vervallen. Het CBR kan dan direct overgaan tot de rijtest praktische rijgeschiktheid.	
---	--

Artsen die regelmatig betrokken zijn bij behandeling van patiënten met een dementie, en zeker wanneer zij betrokken zijn bij de beoordeling van rijgeschiktheid, dienen de nationale wet- en regelgeving op dit terrein te volgen.	
--	--

Samenstelling van de werkgroep

Kerngroep

- 5 – Prof. dr. M.G.M. Olde Rikkert, klinisch geriater, Radboud Alzheimer Centrum, UMC St Radboud, Nijmegen
- Dr. E. van Exel, psychiater, GGZ in Geest, Amsterdam
- Dr. W. Knol, klinisch geriater en klinisch farmacoloog, UMC Utrecht
- Dr. A.W. Lemstra, neuroloog, VUmc Alzheimercentrum, Amsterdam
- 10 – Drs. J.H.C.M. Meerveld, Alzheimer Nederland
- Dr. C.M.A.A. Roks, neuroloog, St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Prof. dr. F.R.J. Verhey, psychiater, Alzheimer Centrum Limburg, Maastricht UMC

Klankbordgroep

- 15 – Dr. B.N.M. van Berckel, Nucleair Geneeskundige, VUmc, Amsterdam
- Prof. dr. M.A. Blankenstein, klinisch chemicus, VUmc, Amsterdam
- Prof. dr. J. Booij, nucleair geneeskundige, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. P. Hofman, radioloog, MUMC, Maastricht
- Drs. M. Hooimeijer, Mezzo Landelijke vereniging voor Mantelzorgers en Vrijwilligerszorg (tot
- 20 juli 2012)
- Drs. L. Kleemans, specialist ouderengeneeskunde/beleidsarts, Geriant, Heerhugowaard
- Drs. S.L.E. Lambooy, internist ouderengeneeskunde, Maxima Medisch Centrum, Veldhoven
- Drs. A.W. Lenderink, ziekenhuisapotheker, AllCare4IT
- Dr. E.P. Moll van Charante, huisarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- 25 – Dr. M. Perry, huisarts, Arnhem
- Prof. dr. W.H.M. Ponds, klinisch neuropsycholoog, Universiteit Maastricht
- Prof. dr. A.M. Pot, ouderenpsycholoog, VUmc Amsterdam
- Dr. E.C.W. van Straaten, neuroloog, VUmc, Amsterdam
- R. Verheggen, Mezzo Landelijke vereniging voor Mantelzorgers en Vrijwilligerszorg (vanaf
- 30 november 2012)
- P.J. Verkade Msc, verpleegkundig specialist/casemanager, Geriant, Heerhugowaard
- Dr. R.B. Wetzels, specialist ouderengeneeskunde/onderzoeker, UMC St Radboud, Nijmegen

Met ondersteuning van

- 35 – Dr. M.A. Pols, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- P.H. Broos MSc, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

40 N.B. De werkgroep, verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de richtlijn, is opgesplitst in een kerngroep en een klankbordgroep. De kerngroep heeft zich gericht op de daadwerkelijke ontwikkeling van de richtlijn en was verantwoordelijk voor het schrijven van de teksten. De klankbordgroep heeft op gezette momenten commentaar op de conceptrichtlijn gegeven.

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

5 Dementie is een veelvoorkomende aandoening. Naar schatting wordt jaarlijks in Nederland bij
20.000 mensen de diagnose dementie gesteld. De kans op dementie neemt sterk toe met de
leeftijd: de kans dat men dement wordt is vanaf het 85e levensjaar ongeveer één op vier en
loopt daarna nog verder op. Uiteindelijk krijgt één op de vijf mensen een vorm van dementie,
10 waarvan de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie, al dan niet in combinatie, de meest
voorkomende zijn.

Gezien de tijd die verlopen is sinds het verzamelen van het wetenschappelijke bewijs voor de
inhoud van de richtlijn uit 2005 (referenties lopend tot 2004), is het noodzakelijk de richtlijn van
een update te voorzien: de nieuwe richtlijn dient voor het veld aan te geven wat de laatste stand
15 van zaken is op gebied van classificatie van dementie, diagnostiek en behandeling. Daarmee is
sprake van een actuele kwaliteitsstandaard waartegen de kwaliteit van het medisch
specialistisch handelen kan worden afgemeten en de variatie daarin kan worden verminderd. De
plaatsbepaling van nieuwe medisch diagnostische technieken wordt hiermee wetenschappelijk
20 onderbouwd en het medisch handelen uniformer, hetgeen ook voor de bepaling van
vergoedingen van groot belang is. In de vorige richtlijn stond nog niets over de plaatsbepaling
van psychosociale interventies, terwijl het belang toegenomen is. Deze omissie is met deze
update van de richtlijn rechtgezet.

Sinds de vorige richtlijn is er veel vooruitgang geboekt op het gebied van diagnostische
25 technieken, zijn de classificatiecriteria voor dementie en de onderliggende ziektebeelden
gewijzigd en is de toepassing van acetylcholinesteraseremmers geëvolueerd. Verder zijn
regelingen door de overheid aangepast, met name op het gebied van rijgeschiktheid, en is
aanvullend onderzoek gedaan op het gebied van zorgdiagnostiek, psychosociale interventies en
wilsbekwaamheid. Dit alles is meegenomen in deze richtlijnherziening.

30 Voor de patiënt is het van groot belang dat de beroepsgroepen samen vaststellen wat voor hen
de wetenschappelijke basis is voor hun medisch handelen en welke kwaliteit van zorg de patiënt
mag verwachten.

Maatschappelijk is het van groot belang dat de medische professionals, die de snel in omvang
toenemende zorg voor patiënten met dementie voor hun rekening nemen, zich goed kunnen
35 verantwoorden voor de inhoud van de zorg die zij bieden. De update van de richtlijn zal verder
belangrijk zijn voor realisatie van effectieve en doelmatige zorg. Tevens zal de update van de
richtlijn richting geven aan de invulling van De Zorgstandaard Dementie, met name voor wat
betreft het deel van de zorg dat geboden wordt door psychiaters, neurologen, klinische
geriaters, internisten ouderengeneeskunde en specialisten ouderengeneeskunde.

40

Doel van de richtlijn

Deze richtlijn vormt een handzame leidraad voor de dagelijkse praktijk van zowel eerste- als
tweede- en derdelijns medisch professionals in de dementiezorg (resp. huisarts/specialist
45 ouderengeneeskunde, geheugenpolikliniek ziekenhuis/GGZ en Alzheimer centra in academische
ziekenhuizen en professionals zoals casemanager en praktijkverpleegkundige). De richtlijn vormt
een aanvulling op de NHG standaard dementie. Goede toepassing vraagt naast voldoende
specifieke (na- en bij)scholing op dit gebied ook voldoende ervaring in diagnostiek, behandeling
en begeleiding van patiënten met geheugenklachten en dementie van voldoende diverse

etiologie. De richtlijn beoogt voor deze artsen een kwaliteitsstandaard vast te stellen voor goede diagnostiek, begeleiding en behandeling en zo de variatie in de kwaliteit van zorg te verminderen. Die variatie zou ook minder moeten worden wat betreft de duur van het traject vanaf de vraag van de patiënt of diens naaste om duidelijkheid (“Wat is er aan de hand?”), tot het moment waarop een diagnose gesteld wordt, omdat dit traject in een aanzienlijk aantal gevallen nog te veel vertraging kent.

Afbakening van de richtlijn

De richtlijn richt zich op het handelen bij de meest voorkomende vormen van dementie. Dit zijn de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie, frontotemporale dementie, dementie van gemengde etiologie, dementie met Lewy bodies en dementie bij de ziekte van Parkinson. Alcohol gerelateerde dementie en zeer zeldzame vormen van dementie zoals AIDS-dementie, dementie bij Huntington, bij infectieziekten en bij neoplasmata etc., vallen buiten dit bestek. De dementie bij jong volwassenen (jonger dan 65 jaar) heeft een specifieke context, waarmee goed rekening moet worden gehouden bij uitvoering van (zorg)diagnostiek, behandeling en begeleiding. Er is echter geen aparte werkwijze te schetsen waar het gaat om de in deze richtlijn behandelde achtergrondvragen. Daarom wordt deze groep verder niet als aparte groep omschreven bij de conclusies en aanbevelingen. Hetzelfde geldt voor de groep ouderen met een dementie en de specifieke context van veel bijkomende ziektelast en het vaak gemengd voorkomen van meerdere neurodegeneratieve beelden. Hier moet bij diagnostiek, classificatie en behandeling goed rekening mee worden gehouden, zonder dat er zoveel bewijs beschikbaar is gebleken, dat een ander antwoord op de achtergrondvragen en dus de globale richtlijntekst te geven is.

Naar ernst van cognitieve stoornissen wordt de richtlijn afgebakend aan het begin en het einde van het ziektebeloop. Diagnostiek, behandeling en begeleiding van lichte cognitieve stoornissen (‘Mild cognitive impairment’ of Minor Neurocognitive Disorder volgens de DSM-5) en eindstadia van dementie omvatten een apart kennisdomein, dat vanwege de omvang hier niet wordt meegenomen. In zijn algemeenheid wordt ook hier een werkwijze aanbevolen die patiënt gericht is en gebaseerd wordt op bewijs van diagnostische of therapeutische meerwaarde. Dat zijn ook de uitgangspunten van de aanbevelingen die in deze richtlijn worden gedaan.

In deze richtlijn wordt geen aandacht besteed aan dementie als relevante bijkomende ziekte bij kwetsbare ouderen of patiënten met andere chronische ziekten, wanneer het om diagnostiek en beïnvloeding van de behandeling van die andere ziekten gaat door dementie. Hiervoor zal een addendum bij deze richtlijn worden geschreven (opdracht gegeven aan NVKG).

Wel wordt een overzicht geboden van een aantal relevante regelingen en procedures, bijvoorbeeld ten aanzien van rijgeschiktheid, wilsbekwaamheid en beslissingen rond het levenseinde. Omdat een aantal zaken op dit gebied onderwerp zijn van maatschappelijke discussie, heeft de werkgroep bewust afgezien van aanbevelingen op specifieke gebieden (bijvoorbeeld over euthanasie en hulp bij zelfdoding bij gevorderde dementie).

De classificerende definities van dementie en onderliggende ziektebeelden zijn opgenomen in hoofdstuk 3.2.

Een verklarende woordenlijst (glossarium) is opgenomen in bijlage 1.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de medische beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met dementie.

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

AGREE

5 Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen in het rapport 'Richtlijnen 2.0' van de
adviescommissie Richtlijnen van de Raad kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten. Dit
rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research &
Evaluation II) (www.agreecollaboration.org), dat een internationaal breed geaccepteerd
instrument is voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.
10

Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2012 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld,
bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg
15 voor patiënten met dementie (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).
De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De
werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.
De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.
20

Belangenverklaring

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel
ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen
die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan vindt u in bijlage
25 2.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur
30 de knelpunten. Tevens zijn in een invitational conference knelpunten besproken waarbij, naast
de partijen in de werkgroep, aanwezig waren de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter
bevordering der Pharmacie (KNMP), Nefarma, Nederlandse Vereniging voor een Vrijwillig
Levens einde (NVVE) en zorgverzekeraar VGZ. Een verslag hiervan kunt u vinden in bijlage 3.
35

Patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door drie focusgroep bijeenkomsten
met patiënten met dementie en mantelzorgers. Basis hiervoor vormden de resultaten uit de
dementiemonitor en een onderzoek naar casemanagement. Daarnaast maakte een
40 vertegenwoordiger van Alzheimer Nederland onderdeel uit van de kerngroep. MEZZO
participeerde in de klankbordgroep. Verslagen van de focusgroep bijeenkomsten zijn besproken
in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn verwerkt in de richtlijn. Zowel in het
algemene stuk dat een inleiding vormt op diagnostiek als in de inleiding op behandeling zijn de
meest relevante items voor patiënten en mantelzorgers opgenomen als reminders voor
45 behandelaars. Het is niet mogelijk en ook niet de bedoeling om alle vragen van de patiënten en
mantelzorgers in deze richtlijn te beantwoorden. Op de meeste van deze vragen (zoals de
praktische vraag in welk tijdsbestek de diagnostiek van dementie het beste kan plaatsvinden,
één dag of juist in meerdere contacten), is immers geen antwoord op grond van
wetenschappelijk bewijs mogelijk. Het is wel relevant dat deze vragen worden meegenomen bij

het inrichten van lokaal en regionaal beleid. Waar relevant zijn de vragen/aandachtspunten dan ook in de desbetreffende onderdelen van de richtlijn opgenomen. Het verslag van de focusgroepen is te vinden in bijlage 4. De conceptrichtlijn is besproken met medewerkers van Alzheimer Nederland en vergeleken met de wensen en behoeften van de achterban van patiëntvertegenwoordigers. Om de vorm van de richtlijn volgens de handleiding 2.0 vast te houden kunnen wij in deze richtlijn geen aanbevelingen doen die alleen gevoed zijn door expert opinies en patiënt voorkeuren. Waar mogelijk hebben we deze adviezen wel opgenomen in de overwegingen. In algemene zin zullen we het Kennisinstituut van Medisch Specialisten adviseren om het gesprek aan te gaan met patiëntenverenigingen en wetenschappelijke verenigingen om de ruimte te verkennen voor (een prominentere plaats van) aanbevelingen alleen op grond van expert opinie en/of patiënt voorkeuren.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn vervolgens verder uitgewerkt door de leden van de kerngroep en tijdens de werkgroepvergadering vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang als cruciaal, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep, voor zover mogelijk, wat zij voor een bepaalde uitkomstmaat een klinisch relevant verschil vond, dat wil zeggen wanneer de verbetering in uitkomst een verbetering voor de patiënt is.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen via www.g-i-n.net/en www.guideline.gov/en naar systematische reviews over diagnostiek en classificatiecriteria in Medline (OVID) en Cochrane Library. Voor de systematische reviews naar interventiestudies werd het rapport 'Dementie: welke niet-pharmacologische interventies 2011' van KCE en het rapport 'Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor patiënten met dementie 2012' van Dutch Cochrane Centre gebruikt. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag. De gedetailleerde zoekstrategieën zijn vermeld in bijlage 5.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de kolom 'Beoordeling kwaliteit studie' van een evidencetabel.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

5

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>) (Atkins et al, 2004).

10

B) Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

Bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (van Everdingen et al, 2004).

15

Formuleren van de conclusies

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meerdere conclusie(s), waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Omwille van de homogeniteit is het niveau van bewijs voor alle conclusies weergegeven als hoog/matig/laag/zeer laag, waarbij EBRO niveau 1 is vertaald naar hoog, 2 naar matig, 3 naar laag en 4 naar zeer laag.

20

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden door de werkgroep de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

25

Wanneer er voor een uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht, is de literatuur niet beoordeeld op kwaliteit en is de kracht van het bewijs niet bepaald.

30

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

35
40

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen.

Zoals voorgesteld in Richtlijnen 2.0 zijn de aanbevelingen uit deze richtlijnen ook genormeerd. Bij deze normering zijn de volgende uitgangspunten gebruikt:

45

- veiligheidsnorm: het niet volgen van deze aanbeveling leidt mogelijk tot een veiligheidsrisico;
- minimumnorm: beschrijving van minimale eisen, als er ook een betere (optimum)variant mogelijk is. Een minimumnorm wordt dus enkel gesteld in aanwezigheid van een optimumnorm/streefnorm;

- streefnorm: beschrijft het gewenste niveau van zorg bij volledige implementatie van de richtlijn. Omdat deze norm vaak (nog) niet overal is gerealiseerd wordt een streefnorm aangeduid met een implementatietermijn.

5

Indicatorontwikkeling

10 Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werd gekeken naar de indicatoren die al voorhanden zijn in het veld op het gebied van dementie. Er werd op basis van consensus een bijlage geschreven over implementatie en gebruik van indicatoren (bijlage 6). Vanwege het grote aantal indicatoren op het gebied van dementie werd bewust afgezien van ontwikkeling van nieuwe indicatoren.

Kennislacunes

15 Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is.

20 Commentaar- en autorisatiefase

25 De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Implementatie

30 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Voor een beperkt aantal aanbevelingen, namelijk die waarvan de maatschappelijke impact door de kerngroep als groot werd ingeschat, is een doorrekening van de gewijzigde kosten bij integrale implementatie van de richtlijn gerealiseerd in de een zogenaamde Budget Impact Analyse (BIA). Hoofdstuk 6 bevat een korte samenvatting van de BIA. De volledige rapportage is opgenomen in bijlage 7.

40 De richtlijn wordt opgenomen in de richtlijndatabase waarmee hij beschikbaar is voor alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en in tijdschriften van de deelnemende wetenschappelijke verenigingen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de Kwaliteitskoepel: www.kwaliteitskoepel.nl, en websites van betrokken wetenschappelijke verenigingen.

45

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten zoveel mogelijk op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op

‘algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld wanneer andere aandoeningen of andere medicatie met het hier voorgestelde beleid interfereert.

- 5 Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden in het patiëntendossier.

10 **Herziening**

De richtlijnwerkgroep heeft als doel de richtlijn periodiek (digitaal) van updates te voorzien.

De NVKG is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers

15 van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Literatuur

- 20 Atkins D, Best D, Briss PA,, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, et al. Dementie: welke niet-farmacologische interventies? KCE rapporten 160A. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. Report No.: 160A.
Langendam MW, Hooft L, Heus P, et al. Medicamenteuze en nietmedicamenteuze interventies voor patiënten met dementie: scoping review. Dutch Cochrane Centre, 2011.
- 25 Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ,,et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

3.1 Algemene inleiding diagnostiek

5 'Dementie' wordt in deze richtlijn gebruikt als een generieke syndromale term die verwijst naar een spectrum van klinische beelden. Deze verschillende klinische beelden worden veroorzaakt door verschillende hersenziekten (of combinaties daarvan) en worden alle gekenmerkt door combinaties van meervoudige stoornissen in cognitie, stemming of gedrag. De specifieke kenmerken van de verschillende combinaties worden bepaald door de aard, distributie en ernst van de afwijkingen in de hersenen. De diagnostiek is dan ook gericht op de vaststelling van deze hersenafwijkingen.

10 Net als in de vorige richtlijn (2005) heeft de werkgroep ervoor gekozen zich aan te sluiten bij deze internationale ontwikkeling voor wat betreft nosologische diagnostiek als vervolg op het vaststellen van een dementiesyndroom. Er kan niet worden volstaan met het diagnosticeren van een dementie als syndroom, maar het dient wel als startpunt voor verdere diagnostiek. Onderliggende ziekten moeten vervolgens worden onderzocht en benoemd.

De diagnostische route van dementie begint met het vermoeden op cognitieverlies en gedragsverandering bij de patiënt zelf, familie of naasten, mantelzorgers, of professionals. De uitdaging ligt er vervolgens in om zonder veel vertraging en zo effectief en doelmatig mogelijk tot een juiste diagnose te komen. Diagnostiek is geen doel maar een middel om tot optimale zorg te komen en een zo groot mogelijke gezondheidswinst te bereiken.

De diagnostiek heeft in algemene zin ten doel:

- 25 1. de aard en ernst van de stoornissen en beperkingen te bepalen;
2. na te gaan wat de pathofysiologie is van de stoornissen en een diagnose te stellen;
3. na te gaan welke zorgbehoefte er bestaat bij de patiënt en zijn naasten;
4. een zo specifiek mogelijk behandel- en begeleidingsplan te kunnen maken;
- 30 5. de patiënt en zijn naasten in staat te stellen zelf zoveel mogelijk sturing te kunnen geven aan vragen die ze stellen op het gebied van zorg en welzijn;
6. identificeren van alle behandelbare (somatische en psychosociale) factoren die invloed hebben op kwaliteit van leven.

Het klinische belang van een vroege diagnose verschilt van persoon tot persoon en wordt, naast het algemene belang van de betere behandeling en begeleiding, bepaald door het persoonlijke belang dat de patiënt hecht aan zekerheid over aard, oorzaak en prognose. Diagnostiek begint dus met verheldering van deze vraag en van de verwachting en voorkeuren van de patiënt en eventueel diens naaste. Dit gebeurt idealiter al in de eerste lijn door de huisarts volgens de NHG-standaard Dementie, maar kan zo nodig in de tweede lijn worden aangevuld. Op basis van gemeenschappelijke besluitvorming kunnen dan afspraken worden gemaakt over de diagnostische route en de terugkoppeling daarover.

Vraag gestuurde diagnostiek bestaat er vervolgens uit dat na iedere diagnostische stap wordt getoetst of de diagnostische vraag al is beantwoord of nog niet. Daarnaast wordt de keuze voor vervolgstappen gestuurd door de diagnostische waarde van de verschillende hulponderzoeken (zie de verschillende secties in de richtlijn hierover).

Het is van belang te realiseren dat de diagnostische waarde van de hulponderzoeken, zoals de MRI en het neuropsychologisch onderzoek, steeds onderzocht is voor enkelvoudige testen. In de

praktijk maakt het hulponderzoek echter vrijwel steeds deel uit van een seriële keten, of wordt zelfs parallel aan elkaar verricht. Deze laatste strategie van parallelle aanvragen vermindert waarschijnlijk de rationaliteit en doelmatigheid, omdat de onderzoeken niet ieder voor zich (even veel) bijdragen aan de diagnostische besluitvorming.

5

Het tegelijkertijd aanvragen van meerdere testen moet daarom goed worden overwogen, waarbij een balans moet worden nagestreefd van doelmatigheid, maximale diagnostische opbrengst, patiënt voorkeuren en praktische aspecten zoals de doorlooptijd die nodig is voor diagnostiek. Een optimale keuze voor vervolgdagnostiek vraagt volgens deze principes het operationaliseren van de diagnostische waarschijnlijkheden in een a priori en een a posteriori kans op een onderliggende ziekte, respectievelijk voorafgaand aan en na de aanvullende diagnostiek. Hoewel niet altijd gemakkelijk exact in kansen uit te drukken, geldt dat bij een erg lage vooraf kans op een ziekte aanvullende diagnostiek in het algemeen niet zinvol wordt geacht. De hypothese zal klinisch zeer waarschijnlijk toch niet veranderd worden. Hetzelfde geldt bij een hoge vooraf kans op een ziekte, ook hier verandert de hulpdiagnostiek het klinisch oordeel niet meer. Hierbij is van belang dat de waarde van het klinisch oordeel afhankelijk is van de kennis en ervaring die een arts heeft in de dementiediagnostiek. In een aantal gevallen (zie criteria), heeft beeldvorming een prominentere plaats dan bij andere dementieën (met name bij FTD en VaD). Dan is beeldvormende diagnostiek altijd noodzakelijk, ook indien de klinische verdenking reeds zeer hoog is.

Het beloop in de tijd kan ook een belangrijk diagnosticum zijn voor het vaststellen (of bevestigen) van een onderliggende etiologie of ziekte (de zogenoemde ‘nosologische diagnose’) of het vaststellen van het effect van een behandeling.

De oudere (of zeer oude) patiënt met cognitieverlies of dementie (boven de 75 jaar) heeft vaak meerdere aandoeningen tegelijk, die samen bijdragen aan het dementiesyndroom. Het stellen van een classificerende diagnose wordt dan moeilijk en is in gevorderde stadia met meerdere bijdragende factoren vaak zelfs niet goed meer mogelijk. Hierbij geldt dat de diagnostische waarde van de meeste hulponderzoeken juist is vastgesteld in populaties die zijn geselecteerd op afwezigheid van bijkomende ziekten. De diagnostische waarde van diagnostische onderzoeken, met name de specificiteit, is daarom vaak lager bij patiënten op hogere leeftijd, vooral door de steeds vaker voorkomende bijkomende ziektelast. Dit kan een goede reden zijn om af te zien van nosologische diagnostiek, vooral wanneer de patiënt zelf ook weinig waarde hieraan hecht en het behandelbeleid er niet door verandert.

Het algemeen laboratoriumonderzoek is niet vaak bijdragend en is daarom beperkt tot enkele routinebepalingen, maar kan op indicatie uitgebreid worden (zie stroomschema). In gevallen waarin een duidelijk familiair beloop aanwezig is, kan bij de ziekte van Alzheimer, met name bij een debuut op jonge leeftijd en bij familiare FTD, genetische diagnostiek overwogen worden. Verwijzing naar een centrum of afdeling met ervaring hierin is dan aangewezen.

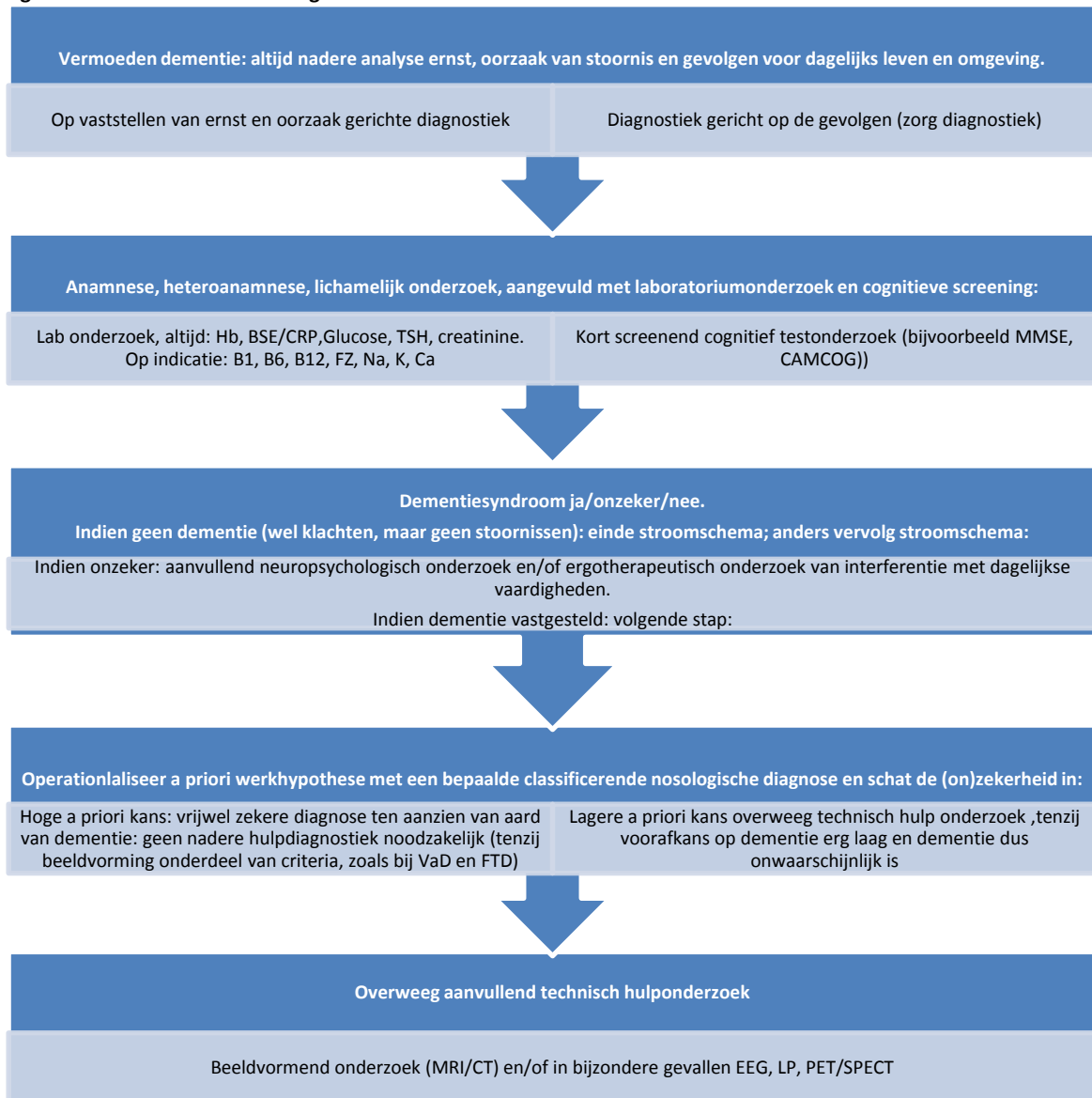
In de diagnostische route is, om aan te sluiten bij de huidige klinische praktijk, een onderscheid gemaakt tussen (zie Flowchart diagnostiek van dementie):

- het basisonderzoek (anamnese, heteroanamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek en een screenende cognitietest);
- aanvullend onderzoek (neuropsychologisch onderzoek en/of structurele beeldvorming met CT of MRI);
- overige diagnostische technieken (PET, SPECT, CSF, EEG).

De verschillende toepassingsgebieden hangen enerzijds af van wetenschappelijk onderzoek naar de diagnostische opbrengst per techniek en anderzijds van het feit of een techniek is opgenomen als deel van de diagnostische criteria (bijvoorbeeld liquordiagnostiek bij CJD; beeldvorming bij VaD, etc.).

5

Figuur 3.1 Flowchart diagnostiek van dementie



10

Het is belangrijk vast te stellen dat de diagnostiek niet is afgerond met een fase van ziektegerichte (nosologische) diagnostiek, maar dat de zorgdiagnostiek minstens even relevant is (inclusief bijkomende klachten en problemen zoals de vaak voorkomende pijnklachten). Hiervoor verwijzen wij graag naar de teksten over de Zorgstandaard Dementie en de verbinding tussen eerste- en tweedelijns diagnostiek.

3.2 Classificatie

Een diagnose is van groot belang voor de patiënt en zijn/haar omgeving. Bij hen leeft immers vaak de vraag “Wat is er aan de hand?”. De juiste classificatie van de diagnose is belangrijk als toetssteen voor de kwaliteit van zorg voor de professional. In dit hoofdstuk worden de afspraken over de diagnostische criteria samengevat, zoals ze gebruikt worden in deze richtlijn.

Belangrijk uitgangspunt vormen de diagnostische criteria voor de diverse aandoeningen die dementie tot gevolg hebben. In deze richtlijn wordt een diagnostische classificatie gehanteerd op basis van geldende internationale criteria. Hierbij wordt een detaillering aangebracht in de terminologie door te spreken van:

1. de ‘diagnose’, ook wel de ‘spreekkamerdiagnose’ genoemd, die aan de patiënt en familie wordt meegedeeld, en
2. de ‘classificatie’ of de ‘classificerende diagnose’, die vooral communicatie tussen professionals, indicatiestelling van therapie, prognostiek en wetenschappelijk onderzoek dient.

Dementie is een syndroomaal begrip, dat als uitgangspunt dient voor verdere classificatie naar ziektebeelden. De spreekkamerdiagnose ‘ziekte van Alzheimer’ wordt alleen gesteld indien aan de criteria voor een dementie én voor een mogelijke of waarschijnlijke ziekte van Alzheimer is voldaan, beide volgens de criteria van McKhann et al uit 2011. Dit geldt, mutatis mutandis, ook voor de andere ziektebeelden, zoals frontotemporale dementie en dementie met Lewy bodies (zie tabel 3.2). Bij de naamgeving van diagnoses en classificaties is uitgegaan van de literatuur die de consensus in dit werkveld weerspiegelt en bijvoorbeeld nog niet van de DSM-5. De plaats van de laatstgenoemde classificatie moet de komende jaren eerst nog duidelijk worden. Er zijn ook vele andere oorzaken van dementie mogelijk, buiten de hier besproken neurodegeneratieve oorzaken. Zij vallen buiten het bestek van deze richtlijn en worden verder niet uitgebreid beschreven. Aan deze oorzaken moet gedacht worden bij een afwijkend beloop (bijvoorbeeld snelle progressie of fluctuerend beloop), debuut op jonge leeftijd, positieve familieanamnese, onverklaarde systemische verschijnselen en bijkomende neurologische verschijnselen zoals epilepsie en focale neurologische uitval. Ook een dementie die niet goed te classificeren valt na adequate diagnostiek kan mogelijk door dergelijke, vaak zeldzame, ziektebeelden worden veroorzaakt. Een aantal van deze ziektebeelden zoals limbische encefalitis en temporale epilepsie zijn potentieel behandelbaar en bij verdenking hierop is verwijzing naar een gespecialiseerde kliniek (grotere geheugen polikliniek en/of Alzheimercentrum) noodzakelijk. Naast specifieke neurologische ziektebeelden kunnen ook medicatie, slaapstoornissen en psychiatrische ziektebeelden cognitieve stoornissen veroorzaken.

Bij een steeds grotere groep, vooral oudere, patiënten is sprake van een dementiesyndroom met gemengde pathologie in de hersenen. De diagnose die wordt gesteld en meegedeeld is in deze gevallen ‘dementiesyndroom met gemengde schade’, waarbij de pathologie zo goed mogelijk wordt omschreven (bijvoorbeeld dementie bij de ziekte van Alzheimer en vasculaire schade of ziekte van Alzheimer en LBD). Dit gemengde type dementie komt steeds vaker voor met het stijgen van de leeftijd en hiermee dient bij de diagnostiek terdege rekening te worden gehouden. Het verklaart ook waarom met het stijgen van de leeftijd steeds minder de klassieke klinische ziektebeelden worden gezien en overlap van symptomatologie veelvuldig voorkomt.

Indien er wel cognitieve stoornissen aanwezig zijn, maar geen dementie, krijgt de patiënt de diagnose ‘lichte cognitieve stoornissen, geen dementie’, waarbij in kwalitatieve bewoordingen de aard, ernst en oorzaak van de bevindingen kunnen worden gepreciseerd. ‘Mild Cognitive

Impairment' (en subtypen zoals 'amnesic Mild Cognitive Impairment') is een classificatiediagnose, deze wordt ook niet als spreekkamerdiagnose gebruikt. Onderzoek heeft aangetoond dat deze term vaak tot meer onduidelijkheid leiden (Joosten, 2008). In de richtlijn worden hier dan ook geen specifieke criteria voor vastgesteld.

5

Literatuur

Joosten-Weyn Banningh L, Vernooij-Dassen M, Rikkert MO, et al. Mild cognitive impairment: coping with an uncertain label. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:148-54.

10

Tabel 3.2 Syndromen en classificatie bij de diagnostiek van cognitieve klachten en stoornissen

Klinisch beeld*	Diagnose	Classificatie
Cognitieve klachten, maar geen geobjectiveerde cognitieve stoornis.	Geen diagnose (wel klachten)	Klachten, geen stoornissen
Geobjectiveerde lichte cognitieve stoornissen zonder belangrijke interferentie in het dagelijks leven.	"Lichte cognitieve stoornissen, geen dementie"	MCI, met sybtypering (naar Albert, 2011): 1. MCI waarschijnlijk AD 2. MCI mogelijk AD 3. MCI waarschijnlijk geen AD 4. MCI waarschijnlijk vasculair
Geobjectiveerde cognitieve stoornissen met belangrijke interferentie in het dagelijks leven, met afname ten opzichte van vroegere niveau van functioneren, niet te verklaren door delier of depressie. De cognitieve stoornissen zitten in 2 van de 5 domeinen: geheugen; taal; visuospatiële functies; uitvoerende functies; gedrag of persoonlijkheid. (Def volgens McKhann, 2011)	"Dementie"***	Dementie, zoals omschreven in McKhann 2011 Onderliggende ziekten vaststellen

*Klinisch beeld: hiermee is het cluster van klachten, symptomen en klinische tekens bedoeld, zoals dat beschreven is in de bijgaande literatuur over de meest recente classificaties van de verschillende ziektebeelden.

** "Dementie" is dus een syndromaal begrip, met meestal een degeneratieve ziekte als onderliggende etiologie, maar kan ook reversibel zijn en afhankelijk van een andere medische oorzaak of medicatie.

15

3.3 Diagnostische criteria

3.3.1 Dementie

Cognitieve of gedragsmatige (neuropsychiatrische) symptomen die:

- I. interfereren met dagelijks functioneren;
- 5 II. duidelijk afgenomen zijn ten opzichte van eerder niveau van functioneren;
- III. niet verklaard worden door een delier of depressie;
- IV. gediagnosticeerd zijn op basis van anamnese en hetero-anamnese en een objectieve cognitieve beoordeling (bedside cognitieve screeningstesten of neuropsychologisch onderzoek);
- 10 V. cognitieve beperking laten zien in tenminste twee van de volgende domeinen:
 - a. vermogen om nieuwe informatie op te slaan en te onthouden;
 - b. redeneren en uitvoeren complexe taken, inschattingsvermogen;
 - c. visuospatiële functies;
 - d. taalfuncties;
 - 15 e. gedrag en persoonlijkheid.

Literatuur

- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7;263-269.
- 20

3.3.2 Ziekte van Alzheimer

- Patiënt voldoet aan de criteria voor dementie (genoemd onder 1) én aan de volgende criteria:
- 25

Waarschijnlijke ziekte van Alzheimer bij aanwezigheid van:

- I. gedocumenteerde cognitieve achteruitgang (neuropsychologisch onderzoek of cognitieve screeningstest);
- II. gedocumenteerd of waarschijnlijk traag progressief beloop over maanden tot jaren;
- 30 III. als eerste uitval op een van de volgende:
 - a. geheugenfunctie of taal (woordvindstoornis);
 - b. taalfunctie;
 - c. visuopatiële functie;
 - d. uitvoerende functies (oordeelsvermogen, planning, probleemoplossend vermogen).
- 35 IV. afwezigheid van evidente cerebrovasculaire schade of tekenen van een andere neurodegeneratieve aandoening;
- V. de diagnose waarschijnlijk ziekte van Alzheimer wordt zekerder bij:
 - a. gedocumenteerde achteruitgang;
 - 40 b. aangetoonde bekende genetische mutatie die ziekte van Alzheimer veroorzaakt (PSEN1 & 2, APP).

NB: De ziekte van Alzheimer kent verschillende presentaties. De meest voorkomende is degene waarbij geheugenstoornissen op de voorgrond staan. Maar de ziekte van Alzheimer kan zich ook presenteren met stoornissen in een van de andere genoemde domeinen. Voor het stellen van een waarschijnlijkheidsdiagnose zijn altijd een of meer stoornissen in andere domeinen noodzakelijk.

45

Waarschijnlijke ziekte van Alzheimer met bewijs van de pathofysiologie: deze aanvullende biomarkerbepalingen worden slechts aanbevolen bij screening voor deelname aan klinische trials:

Bij patiënten met dementie die voldoen aan de criteria voor waarschijnlijk ziekte van Alzheimer wordt het zo waarschijnlijker dat er sprake is van onderliggende Alzheimerpathologie als positieve biomarker zijn en wordt de onderzoekspopulatie zo homogener:

- I. amyloid-beta ($A\beta$) eiwitdepositie in de hersenen, aangetoond door:
 - a. laag $A\beta_{42}$ in CSF en/of;
 - b. positieve amyloid imaging op PET (PIB-PET).
- II. downstream neuronale degeneratie of schade, aangetoond door:
 - a. verhoogd tau/ptau in CSF of;
 - b. verlaagde PET-FDG-uptake in temporopariëtale cortex of;
 - c. disproportionele atrofie op structurele MRI-hersenen ter plaatse van mediale, basale en laterale temporaalkwab (hippocampus), gegeneraliseerde atrofie en/of mediale bipariëtale atrofie.

Bij gebruik van deze biomarkers geldt dat de kans op de ziekte van Alzheimer als oorzaak voor de dementie het grootst is als zowel amyloid-biomarkers als biomarkers voor neuronale schade positief zijn. Bij de aanwezigheid van één van beide is de kans minder groot en dient voorzichtigheid geboden te worden voor het stellen van een definitieve diagnose.

Mogelijke ziekte van Alzheimer bij aanwezigheid van:

- I. a-typisch beloop, bijvoorbeeld abrupt begin;
- II. presentatie die aan criteria voor Alzheimer voldoet, maar ook eigenschappen heeft van bijvoorbeeld cerebrovasculaire aandoening of DLB.

Literatuur

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7;263-269

3.3.3 Dementie met Lewy bodies (DLB)

DLB: patiënt voldoet aan de criteria voor dementie (1) (vaak staan aandachtstoornissen, executieve functiestoornissen en visuospatiële stoornissen op de voorgrond). De patiënt voldoet bovendien aan de onderstaande criteria én toont een bij DLB passend beloop.

Waarschijnlijke DLB: twee kernsymptomen of minimaal één kernsymptoom én minimaal één ondersteunend kenmerk.

Mogelijke DLB: er is slechts één kernsymptoom. Andere mogelijkheid is dat er geen kernsymptomen zijn, maar aanwezigheid van minimaal één ondersteunend kenmerk.

Kernsymptomen:

- I. fluctuaties in cognitie, aandacht en alertheid;
- II. herhaaldelijk visuele hallucinaties (vaak gedetailleerd);
- III. tekenen van parkinsonisme (niet veroorzaakt door medicatie).

Ondersteunende kenmerken:

- I. REM-slaap gedragsstoornissen;
- II. ernstige overgevoeligheid voor neuroleptica;
- III. bij SPECT/PET: lage dopamine-transporter uptake in basale ganglia.

Suggestieve kenmerken:

Deze wijzen in de richting van DLB, maar zijn geen classificerende criteria.

- I. herhaaldelijk vallen/syncope;
- 5 II. tijdelijk bewustzijnsverlies;
- III. ernstige autonome stoornissen;
- IV. hallucinaties anderszins;
- V. wanen;
- VI. depressie;
- 10 VII. op CT/MRI relatief weinig atrofie van de mediale temporaalkwab;
- VIII. gegeneraliseerd lage uptake bij SPECT/PET perfusiescan met verlaagde occipitale activiteit;
- IX. abnormale (lage uptake) MIBG myocardiale scintigrafie;
- X. op EEG prominent trage activiteit met temporaal transiënte scherpe golven.

15

Diagnose DLB is minder waarschijnlijk bij aanwezigheid van:

- cerebrovasculaire ziekte (focale neurologie of afwijkingen op MRI);
- een andere aandoening die de klachten kan verklaren;
- parkinsonisme die pas voor het eerst optreedt bij zeer ernstige dementie.

20

DLB dient alleen te worden gediagnosticeerd als de dementie vóór of min of meer tegelijk is begonnen met het parkinsonisme. De term 'dementie bij de ziekte van Parkinson' (PDD) wordt gebruikt wanneer dementie ontstaat bij een eerder vastgestelde ziekte van Parkinson.

25

Literatuur

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.

30

3.3.4 Frontotemporale dementie (FTD)

FTD: patiënt voldoet aan de criteria voor dementie (1) (met name gedrag en executieve functiestoornissen). De patiënt voldoet bovendien aan de onderstaande criteria voor FTD, die niet verklaard worden door een niet-neurodegeneratieve of andere psychiatrische aandoening.

35

Waarschijnlijke FTD: (I, II en III moeten aanwezig zijn):

- I. voldoet aan criteria voor mogelijke FTD (zie onder);
- II. er is sprake van klinisch relevante achteruitgang in het functioneren;
- III. bij beeldvorming aanwijzingen voor FTD: tenminste één van onderstaande:
 - 40 a. frontale en/of anterieure temporaalkwab atrofie op CT/MRI;
 - b. frontale en/of anterieure temporaalkwab hypoperfusie of hypometabolisme op PET/SPECT.
- IV. afwezigheid van biomarkers die sterk wijzen op de ziekte van Alzheimer of een ander neurodegeneratief proces.

45

Mogelijke FTD (gedragsvariant): tenminste drie van de volgende symptomen aanwezig:

- I. vroeg in de ziekte ontremd gedrag in tenminste één van de volgende drie domeinen:
 - a. sociaal onaangepast gedrag;
 - b. decorumverlies;
 - 50 c. impulsief/onnadenkend gedrag.

- II. vroege apathie of inertie;
 - III. vroeg verlies van sympathie of empathie (verminderd reageren op andermans behoeftes en gevoelen/verminderde sociale interesse);
 - IV. vroeg zich herhalend gedrag uitend in één van de drie kenmerken:
 - 5 a. simpele herhalende bewegingen;
 - b. compulsieve, complexe rituelen;
 - c. stereotypische spraak.
 - V. hyperoraliteit en dieetverandering zich uitend in één van de drie kenmerken:
 - 10 a. veranderde eetvoorkeuren;
 - b. binge-eating;
 - c. niet eetbare voorwerpen in mond stoppen.
 - VI. stoornissen in executieve functies met relatief sparen van geheugen en visuospatiële functies.
- 15 Exclusiecriteria voor FTD:
- I. aanwezigheid van een andere aandoening die de klachten kan verklaren;
 - II. gedragsstoornissen kunnen verklaard worden door een psychiatrische stoornis.

20 De primair progressieve afasiën, niet-vloeiende progressieve afasie en semantische dementie, vormen de varianten van frontotemporale dementie die primair met taalstoornissen debutereren. Classificatie hiervan valt buiten het bestek van de richtlijn, diagnostiek is meest aangewezen in gespecialiseerde Alzheimer Centra.

Literatuur

- 25 Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–1014.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-2477.

30 3.3.5 Vasculaire dementie (VaD)

VaD: patiënt voldoet aan de criteria voor dementie (1) én aan de waarschijnlijke of mogelijke VaD criteria, deze worden niet verklaard door lichamelijke beperkingen na beroerte. Bij beeldvorming is er aangetoonde cerebrovasculaire schade (of deze is klinisch zeer waarschijnlijk terwijl beeldvorming niet mogelijk of gewenst is).

Waarschijnlijke VaD:

- I. dementie (1) waarbij de interferentie met het dagelijks leven niet slechts het gevolg is van de directe lichamelijke gevolgen van cerebrovasculaire schade (bijvoorbeeld pareses);
- 40 II. cerebrovasculaire ziekte, gedefinieerd als de aanwezigheid van focaal neurologische afwijkingen bij lichamelijk onderzoek en relevante tekenen van cerebrovasculaire schade op CT of MRI van de hersenen;
- III. er is een relatie tussen I en II, zichtbaar door één of meer van de volgende mogelijkheden:
 - 45 a. begin van dementie binnen drie maanden na een cerebrovasculair accident (CVA, omvat zowel bloedingen als infarcten) dat ook al zodanig herkend is;
 - b. abrupte verslechtering van cognitieve functies;
 - c. fluctuaties en of stapsgewijze verslechtering van cognitieve functies.

50 Relevante radiologische laesies geassocieerd met waarschijnlijk VaD op voorwaarde dat zowel aan de criteria voor de topografie als de ernst wordt voldaan.

Als radiologische topografische criteria gelden hierbij:

- I. aanwezigheid van 'large vessel disease': bilateraal in gebied a. cerebri anterior; in gebied a. cerebri post. van dominante hemisfeer, inclusief paramediane lesies in thalamus of in onderste deel mediale temporale kwab; in associatiegebieden van de dominante hemisfeer met name pariëtotemporaal en temporo-occipitaal; in de waterscheidingsgebieden van de dominante hemisfeer met name frontaal en pariëtaal;
- II. aanwezigheid van 'small vessel disease' met lacunes in de basale kernen en frontale witte stof, of uitgebreide periventriculaire wittestofschade, of bilaterale thalamuslesies.

- Deze lesies moeten voldoende ernstig zijn en voldoen aan een of meer van de volgende criteria:
- 'large vessel disease' in de dominante hemisfeer;
 - bilaterale 'large vessel' hemisfeer ischemie wittestofschade in tenminste 25% van de totale witte stof.

15 Mogelijke VaD:

- I. bij beeldvorming aangetoonde cerebrovasculaire schade (bijvoorbeeld wittestofschade/infarcering), maar geen duidelijke relatie (temporeel, ernst of cognitief profiel) tussen de cerebrovasculaire schade (bijvoorbeeld cerebrale microangiopathie) en de cognitieve stoornissen;
- II. bij ontbreken van beeldvorming en daardoor afwezigheid van aangetoonde cerebrovasculaire schade, maar klinisch wel een sterk vermoeden op een relatie van de klachten en beperkingen met cerebrovasculaire schade.
- III. ernst van afasie verhindert goed cognitief onderzoek;
- IV. aanwijzingen voor een andere ziekte die cognitieve stoornissen kan veroorzaken, naast de cerebrovasculaire aandoening (bijvoorbeeld AD, ziekte v Parkinson, DLB, PSP).

Er vindt veel discussie plaats ten aanzien de classificatie en terminologie van cognitieve stoornissen in relatie tot cerebrovasculaire schade. Recent werd de term Vasculair Cognitive Impairment (VCI) geïntroduceerd door de American Heart Association/American Stroke Association. VCI is een overkoepelende term voor cognitieve stoornissen op basis van cerebrovasculaire schade, waarbij de cerebrovasculaire schade dusdanig van aard is dat deze kan worden gerelateerd aan de cognitieve stoornissen. Hieronder vallen onder andere MCI bij cerebrovasculaire schade en vasculaire dementie. VCI wordt ook niet als spreekkamer diagnose gebruikt. Binnen de term VCI werden nieuwe criteria voorgesteld voor MCI en dementie op basis van cerebrovasculaire schade. Ten tijde van de totstandkoming van deze richtlijn werd vanuit de International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders nieuwe criteria voor VaD voorgesteld. Deze nieuwe criteria moeten nog in de praktijk gevalideerd worden en vooralsnog is onduidelijk welke criteria in de klinische praktijk gehanteerd gaan worden.

40 Literatuur

- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuttu, et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Reoprt of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993;43:250-60.
- VCI: Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. A statement for Healthcare professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:2672-2713.

3.3.6 Ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD).

CJD: De patiënt voldoet aan de criteria voor dementie waarbij ander onderzoek geen verklaring geeft en voldoet aan de criteria voor een CJD:

1a Zekere CJD:

- I. bevestigd met standaard neuropathologische technieken en/of neurochemie en/of immunocytochemie, en/of;
- II. met Western blot protease-resistent PrP wordt aangetoond, en/of;
- 5 III. de aanwezigheid van scrapie-geassocieerde fibrillen.

1b Waarschijnlijke CJD: Snel progressieve dementie met tenminste twee van de volgende vier kenmerken:

- I. myoclonus;
- 10 II. visuele of cerebellaire symptomen;
- III. pyramidale of extrapyramidale symptomen;
- IV. akinetisch mutisme.

En een positief resultaat op tenminste één van de volgende laboratoriumtesten:

- 15 I. een typisch EEG (periodieke bi- of trifasische complexen), en/of;
- II. aangetoond 14-3-3 eiwit in liquoronderzoek bij patiënten met een ziekte duur korter dan twee jaar, en/of;
- III. MRI met hoog signaal in nucleus caudatus en/of putamen bij diffusie-gewogen opnames (DWI) of FLAIR.

20

1c. Mogelijke CJD: Progressieve dementie met tenminste twee van de volgende vier kenmerken:

- I. Myoclonus;
- II. visuele of cerebellair symptomen;
- III. pyramidale of extrapyramidale symptomen;
- 25 IV. akinetisch mutisme.

En de afwezigheid van een van de positieve laboratoriumtestuitslagen, waardoor de diagnose een 'waarschijnlijke of zekere CJD' zou worden.

En de duur van de ziekte is korter dan twee jaar.

- 30 2. Iatrogene CJD: Progressief cerebellair syndroom in een patiënt die natuurlijk bovendien groeihormoon heeft ontvangen of een casus met sporadische CJD, maar een verhoogde kans op blootstelling door eerdere neurochirurgie of dura mater implantatie.

- 35 3. Familiale CJD: Zekere of waarschijnlijke CJD en een zekere of waarschijnlijke CJD bij een eerstegraads familielid; en/of een neuropsychiatrische aandoening met ziekte specifieke PrP gen mutatie.

Melding bij het landelijk registratiecentrum CJD is verplicht (<24 uur): Erasmus MC Rotterdam, CJD centrum.

40

Literatuur

Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 2006;129:2278–87.

- 45 Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain. 2009;132:2659-68.

3.3.7 Lichte cognitieve stoornissen, geen dementie (MCI).

De patiënt voldoet niet aan de dementie criteria (1), maar:

- I. er is bewijs uit screenend of nader neuropsychologisch onderzoek, dat er sprake is van een achteruitgang in één of meer cognitieve domeinen;
- 5 II. de patiënt is nog steeds in staat tot zijn algemeen dagelijkse levensverrichtingen (en laat hooguit soms vermindering van zelfstandigheid zien in de meest complexe instrumentele taken van het dagelijks leven, bijvoorbeeld administratie).

10 MCI of lichte cognitieve stoornissen is net als dementie een syndromaal begrip, dat –vooral afhankelijk van de vraag van de patiënt- als uitgangspunt kan dienen voor onderzoek naar de oorzaak (ZvA, VaD, LBD, PDD, bv FTD, alcohol, MSA, PSP, NAH , psychiatisch ziektebeeld zoals schizofrenie, depressie, etc). Over de diagnostische en predictieve waarde van de verschillende diagnostische technieken bij MCI doet deze richtlijn geen uitspraak, daar dit andere achtergrondvragen zijn. Deze vallen buiten het bestek van de richtlijn.

15

Literatuur

Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7:270-279.

20

3.4 Neuropsychologisch onderzoek en cognitieve screeningsinstrumenten

Uitgangsvraag:

Wat is de diagnostische waarde van neuropsychologisch onderzoek en cognitieve screeningsinstrumenten bij het bepalen van de aanwezigheid van dementie en bij de differentiaal diagnose?

Inleiding

Het neuropsychologisch onderzoek (NPO)

10 Met behulp van het NPO wordt beoordeeld of er stoornissen zijn in het cognitieve, gedragsmatige en emotionele functioneren. Het NPO bestaat uit een anamnese, heteroanamnese, (neuro)psychologische tests, vragenlijsten en gedragsobservaties (Hendriks, 2006). De anamnese, heteroanamnese en gedragsobservaties zijn gericht op het inventariseren van cognitieve en emotionele klachten en gedragsveranderingen die op dementie kunnen

15 wijzen. (Neuro)psychologische tests zijn gestandaardiseerde en genormeerde instrumenten waarmee cognitieve vaardigheden objectief en kwantitatief worden gemeten en waarbij een goed onderscheid kan worden gemaakt tussen normale cognitieve achteruitgang (passend bij de leeftijd en opleiding) en abnormale of versnelde cognitieve achteruitgang die kan passen bij dementie. De cognitieve domeinen die worden onderzocht zijn intelligentie, aandacht en

20 mentaal tempo, waarneming, geheugen, oriëntatie, spraak- en taalvaardigheden, praxis en ruimtelijke vaardigheden en uitvoerende functies (planning en evaluatie van eigen handelen). Daarnaast worden vragenlijsten en semigestructureerde interviews gebruikt gericht op persoonlijkheidskenmerken, stemmings- en gedragsveranderingen. Voor de interpretatie van de scores op de cognitieve tests wordt gebruikt gemaakt van normgegevens, waarbij rekening is

25 gehouden met opleiding, geslacht en leeftijd. Daarnaast wordt beoordeeld of zogeheten 'stoorfactoren' de testresultaten negatief hebben beïnvloed. Te denken valt hierbij aan bijvoorbeeld vermoeidheid, depressie, faalangst, gebrek aan motivatie, medicatie of visus- of gehoorproblemen.

30 *Cognitieve screeningsinstrumenten (CS)*

Cognitieve screeningsinstrumenten (CS), soms ook 'bedside' tests genoemd, zijn beknopte tests of vragenlijsten gericht op het objectiveren van cognitieve achteruitgang, die op basis van het anamnestiche of heteroanamnestiche interview wordt vermoed. De tests bestaan uit korte opdrachten gericht op aandacht, geheugen, oriëntatie, taal en praxis en duren niet langer dan

35 vijf tot tien minuten. Een CS kan betrouwbaar worden afgenomen door een niet-psycholoog. De wereldwijd bekendste CS is de Mini-Mental State Examination of MMSE (Folstein, 1975; zie ook Kok, 2002). Met behulp van een MMSE worden gestructureerde observaties verkregen van het cognitief functioneren. Daarbij is, net als bij andere CS, ook de wijze waarop de patiënt respondeert van belang (bijvoorbeeld opvallend aarzelend, alleen met erg veel inspanning, etc.).

40 Omdat CS slechts een beperkt aantal vragen en opdrachten kennen, zijn ze niet geschikt voor bepaling van de aard en ernst van de stoornissen en beperkingen en ook niet geschikt voor differentiatie van de onderliggende ziektebeelden. Daardoor zijn CS per definitie minder betrouwbaar dan een NPO inzake de vraag of er wel of niet sprake is van cognitieve stoornissen of dementie. Dit is in het bijzonder het geval bij lichte cognitieve stoornissen of een vroeg

45 stadium van dementie (Tierney, 2001).

Zoeken en selecteren

Er werd voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn geen nieuwe systematische literatuursearch gedaan. De literatuur is daarom niet systematisch beoordeeld. Wel werd aan de hand van nieuw verschenen systematische reviews en meta-analyses nagegaan of nieuwe bevindingen of inzichten aanleiding geven de aanbevelingen uit de vorige richtlijn van 2005 te herzien. Bij de rapportage van de bevindingen zijn alleen die instrumenten besproken die beschikbaar zijn in Nederland.

10 Samenvatting literatuur

Neuropsychologisch onderzoek

In het systematische review van Jacova (2007) wordt gerapporteerd dat het NPO in een groot aantal studies een hoge sensitiviteit en specificiteit (>80% en >90% resp.) heeft voor het onderscheiden van dementie (ook in het meest lichte stadium) versus normale veroudering. Ten aanzien van het voorspellen van dementie heeft het NPO in zowel selectieve cohorten met reeds lichte cognitieve stoornissen als in niet-selectieve cohorten met gezonde ouderen een sensitiviteit variërend tussen 53 tot 80% en een specificiteit tussen 67 tot 99% (17 studies). Het episodisch geheugen (al dan niet in combinatie met executieve taken) is daarbij de meeste sterke predictor, ongeacht type episodisch geheugentest (i.c. woordenlijst, verhaal, associatief leren). Op basis van vier reviews stellen Jacova et al., vast dat de meerwaarde van het NPO voor de differentiaaldiagnostiek (type dementie, i.c. AD, DLB, FTD en VaD) beperkt is en sterk daalt naarmate de dementie ernstiger wordt. Bij ernstige stadia van dementie (CDR >2) wordt uitvoering van een NPO vaak sowieso problematisch. Toename van sensitiviteit gaat in dat geval gepaard met een sterke afname van de specificiteit, waardoor een diagnose-classificatie op basis van alleen het NPO beperkt is. In twee latere reviews wordt dit bevestigd voor respectievelijk het onderscheid Huntington- en Alzheimer dementie (Hutchinson, 2007) en het onderscheid tussen Alzheimer dementie en vasculaire dementie (Mathias, 2009).

Cognitieve screeningsinstrumenten (CS)

30 MMSE

De bruikbaarheid van de MMSE blijkt uit diverse overzichtsstudies (systematische reviews, meta-analyses), maar hierbij moet onderscheid worden gemaakt naar de setting waarbinnen het instrument wordt gebruikt, zoals de eerste of tweede lijn. In een meta-analyse van Mitchel (2009) over de bruikbaarheid van de MMSE voor het detecteren van dementie (overwegend Alzheimer dementie), werden de bevindingen van 34 studies gepoold. In een geheugenpolikliniek was de positief voorspellende waarde (PPV) 86.3% en de negatief voorspellende waarde (NPV) 73%. In een algemene ziekenhuissetting was de PPV 94.2% en de NPV 76,4%. Daarmee is de MMSE gevoelig voor het identificeren van dementie, maar veel minder gevoelig voor het uitsluiten van dementie. Het omgekeerde beeld werd gevonden wanneer de MMSE werd gebruikt in de huisartsenpraktijk (PPV 53,6% en NPV 95,7%) of bij bevolkingsonderzoek (PPV 34,5% en NPV 98,9%): hier blijkt de MMSE goed in het uitsluiten van dementie, maar niet in het identificeren ervan. Op basis van een beperkt aantal studies werd vastgesteld dat de MMSE binnen een gespecialiseerde ziekenhuissetting matig in staat was lichte cognitieve stoornissen (MCI) te onderscheiden van normale veroudering (PPV 37%, NPV 83,2%). Van dezelfde auteur verschenen in 2010 twee meta-analyses over de kwaliteiten van de MMSE ten opzichte van verschillende korte multi-domain en single-domain cognitieve tests, waarbij de belangrijkste conclusie was dat geen van de instrumenten (bijvoorbeeld Kloktekentest, Montreal Cognitive Assessment, Abbreviated Mental Test score) opvallend beter of slechter scoorde dan de MMSE (Mitchell, 2010a en 2010b).

MoCa, 7-Minutes en kloktekentest

In een systematische review van Jacova et al., (2007) is gekeken naar het vermogen van diverse CS en het NPO om dementie te detecteren. In deze review is weer gebruik gemaakt van eerdere systematische reviews en meta-analyses. De Montreal Cognitive Assessment (MoCa) en de 7-minutes screen (F-MS) hadden mogelijk een iets hogere sensitiviteit (>90%) voor het classificeren van lichte cognitieve stoornissen of dementie (veelal dementie bij de ziekte van Alzheimer) en geen cognitieve stoornissen) dan de MMSE (80%), bij een vergelijkbaar hoge specificiteit. Van de 7MS is nog geen officiële Nederlandse testversie beschikbaar, vandaar dat deze hier niet verder wordt beschreven. De MOCA is wel in formeel in het Nederlandse vertaald (zie internet) en gevalideerd, deze blijkt met name ook voor hoog opgeleiden goed bruikbaar. De kloktekentest is over het algemeen een valide indicator voor dementie, maar de sensitiviteit bij lichte dementie (Clinical Dementia Rating, CDR= 0.5) is aanmerkelijk lager.

CAMCOG

De Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) is het cognitieve onderdeel van de Cambridge Examination for Mental Disorders (CAMDEX). De CAMCOG wordt vaak apart afgenomen in het kader van dementieonderzoek en houdt qua omvang het midden tussen een kort neuropsychologisch onderzoek en cognitieve screening. De CAMCOG wordt in Nederland veel gebruikt voor dementiescreening, maar moet overigens nog worden aangepast aan de meest recente actualiteit (troonswisseling, andere Paus e.d.). Binnen de setting van een geheugenpolikliniek is het vermogen om patiënten met lichte tot matige dementie te onderscheiden van normale ouderen goed; sensitiviteit en specificiteit liggen rondom 90% mits bij de afkappunten wel rekening wordt gehouden met de aanpassingen voor leeftijd, opleiding en geslacht (Spaan, 2012).

Conclusie

Geen beoordeling	Het NPO heeft een sensitiviteit van >80% en een specificiteit van >90% voor het vaststellen van dementie in vergelijking tot gemiddelde cognitieve achteruitgang die bij veroudering wordt gevonden, ook in het meest lichte stadium. Jacova, 2007
-------------------------	---

Geen beoordeling	Cognitieve screeningsinstrumenten zoals de MMSE zijn valide bij het vaststellen van meer gevorderde dementie ten opzichte van achteruitgang passend bij de leeftijd (sensitiviteit en specificiteit rond de 80%), maar niet geschikt voor het vaststellen van lichte cognitieve stoornissen of lichte dementie. Tierney, 2000; Mitchell, 2009; Mitchel, 2010a en 2010b
-------------------------	---

Overwegingen

Screeningsinstrumenten spelen een belangrijke rol in doelmatige detectie van dementie. Door de beperkte variatie in items kunnen de screeningsinstrumenten echter niet of nauwelijks een rol spelen bij het onderscheiden van de onderliggende ziektebeelden. Het eerste doel van het neuropsychologisch onderzoek is daarom het vaststellen van de aard en omvang van cognitieve en emotionele stoornissen en gedragsveranderingen die kunnen passen bij dementie. Daarmee draagt het NPO primair bij aan de diagnostiek (wel/niet dementie, welk type dementie). De reikwijdte van het NPO is echter aanmerkelijk groter: het kan bijdragen aan inzicht in de

zorgvragen die leven bij de patiënt en zijn omgeving en handvatten bieden voor specifieke behandeling en begeleiding ten aanzien van zowel de emotionele als cognitieve problemen die zich voordoen. De werkgroep is van mening dat een doelmatige selectie van screeningsinstrumenten en instrumenten uit het NPO bij uitstek geschikt om het beloop van de dementie te volgen. Tevens blijkt uit de onderzoekspraktijk dat specifieke instrumenten uit het NPO (bijvoorbeeld de NPI, DAD, Camcog) betrouwbare maten voor interventiestudies zijn. In een recent verschenen APA richtlijn (APA, 2011), wordt gesteld dat inzet van het NPO voor diagnostiek altijd gepaard moet gaan met aansluitende voorlichting en begeleiding door de neuropsycholoog met voldoende kennis van de cognitieve en emotionele veranderingen die optreden bij normale veroudering en bij dementie. Met de cohort- en periode-effecten op de cognitie, zoals die in een aantal landen worden gevonden, is het relevant dat de leeftijdscorrectie van NPO-onderdelen en screeningsinstrumenten van tijd tot tijd opnieuw wordt bepaald. Stoorfactoren bij neuropsychologische testen, zoals angst, systematisch onderpresteren, lage intelligentie of taalproblemen kunnen door aanvullende testen in beeld worden gebracht. Het is bij interpretatie van het NPO altijd goed om discrepanties in uitslagen (binnen het NPO of tussen NPO en andere bijvoorbeeld functionele gegevens) als belangrijk diagnostische informatie te zien. In het algemeen is de evidentie voor de toegevoegde waarde van de neuropsychologie voor de nosologische diagnostiek echter beperkt, met uitzondering van een aantal gevallen waarbij de ziektecriteria duidelijk verwijzen naar cognitieve functies (bijvoorbeeld bij FTD varianten). In dat verband is het wel zinvol vroeg in het beloop een aanvullend NPO te overwegen bij gedragsveranderingen die bij een frontotemporale dementie zouden kunnen passen.

25 **Aanbevelingen**

Gebruik een cognitief screeningsinstrument voor de onderbouwing van de klinische indruk dat er sprake is van cognitieve achteruitgang.	
--	--

Pas het NPO toe bij twijfel over de aan- of afwezigheid van cognitieve stoornissen die zouden kunnen wijzen op (het begin van) ziekten die dementie veroorzaken.	
--	--

Literatuur

- 30 APA (American Psychological Association). Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive change. *American Psychologist*, 2001;67:1-9.
- Folstein NF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State': A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-198.
- 35 Hendriks MPH, Kessels RPC, Gorissen M, et al. Interpretatie. In: M.P.H. Hendriks, R.P.C. Kessels, M. Gorissen & B. Schmand (red), *Neuropsychologische diagnostiek, De klinische praktijk* 2006;(pp. 66-83). Amsterdam: Boom
- Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007;78:917-928.
- Jacova C, Kertesz A, Blair M, et al. Neuropsychological testing and assessment for dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2007;3:299-317.
- 40 Kok RM, Verhey FRJ. Gestandaardiseerde versie van de Mini-Mental State Examination: Een toelichting bij de scoring. 2002 Utrecht. Gestandaardiseerde MMSE downloaden van <http://www.hulpgids.nl/tests/testdementie.htm>. Toelichting scoring gestandaardiseerde MMSE downloaden van <http://www.hulpgids.nl/tests/testdementie-toelichting.htm>
- Mathias JL. Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology* 2009;23:411-423.
- 45 Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:411-431.
- Mitchell AJ. Screening and case finding tools for the detection of dementia. Part I: evidence-based meta-analysis of multidomain tests. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2010a;18:759-782.
- 50 Mitchell AJ. Screening and case finding tools for the detection of dementia. Part II: evidence-based meta-analysis of single-domain tests. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2010b;18:759-782.

Spaan P, Bouma A. Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). In Bouma, A, Mulder, J., Lindeboom, J., & Schmand, B. (redactie). Handboek neuropsychologische diagnostiek. 2012 Amsterdam: Pearson.

Tierney MC, Szalai JP, Dunn E, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment: Value of the Mini-Mental State Examination. Archives of Family Medicine 2000;9:527-532.

5

3.5 Structurele beeldvorming

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van CT en MRI voor de (differentiaal) diagnostiek van dementie?

5

Inleiding

De indicatie voor structurele beeldvorming (CT en MRI) bij de diagnostiek van patiënten met een cognitieve stoornis is sinds de vorige richtlijnen uit 1997 en 2005 verschoven. Weliswaar is bij klinische aanwijzingen daarvoor, het uitsluiten van behandelbare aandoeningen, zoals een hersentumor, een normale druk hydrocefalus of een subduraal hematoom nog steeds een belangrijke indicatie. De afgelopen jaren is er echter in toenemende mate wetenschappelijk bewijs geleverd dat beeldvorming tevens een bijdrage kan leveren aan het aantonen van de aandoeningen die ten grondslag liggen aan de cognitieve stoornis (hippocampusatrofie, globale corticale atrofie, vasculaire hersenschade). Atrofie van de hippocampus wijst bijvoorbeeld op het bestaan van de ziekte van Alzheimer en is daarvoor zeer sensitief en redelijk specifiek (zie verder).

Een relevante vervolgvraag is of de mate van hippocampusatrofie, corticale atrofie en vasculaire afwijkingen (zoals infarcten en wittestofafwijkingen) met een MRI-scan beter zichtbaar kan worden gemaakt dan met een CT-scan. Voor de praktijk is in dat kader ook relevant dat ten opzichte van 2005 de beschikbaarheid van MRI verbeterd is en dat de kosten gedaald zijn.

Andere oorzaken van dementie, zoals de ziekte van Huntington, hebben meer of minder specifieke verschijningsvormen bij beeldvorming, maar worden hier vanwege hun zeldzame voorkomen niet behandeld.

25

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is uitgegaan van de richtlijntekst van 2005. Er is geen systematische search gedaan. De literatuur is daarom ook niet systematisch beoordeeld. Wel werd aan de hand van nieuw verschenen meta-analyses en systematische reviews nagegaan of nieuwe bevindingen of inzichten aanleiding geven de aanbevelingen uit de vorige richtlijn van 2005 te herzien.

Samenvatting literatuur

In 2005 werd een systematisch literatuuroverzicht naar de diagnostische bijdrage van MRI aan de diagnostiek van dementie verricht door Wahlund en medewerkers (Wahlund, 2005). Hierin werden 36 artikelen naar de diagnostische bruikbaarheid van MRI, in het bijzonder het vaststellen van hippocampusatrofie, onderzocht. De onderzoeksmethodes vertoonden onderling een grote variëteit, waardoor de gegevens niet gecombineerd konden worden. De meeste studies vonden plaats in gespecialiseerde geheugenpoliklinieken. De goudstandaard was meestal de klinische diagnose, en de controlepopulatie betrof meestal gezonde personen. Het merendeel van het onderzoek naar de diagnostische waarde van hippocampusatrofie was van beperkte kwaliteit. Er waren elf studies waarin Alzheimerpatiënten met gezonde controles werden vergeleken. De likelihoodratio's in de verschillende studies varieerden: positieve LR (LR+) varieerde van 3 tot 17, negatieve LR (LR-) varieerde van 0,11 tot 0,91. De conclusie van deze systematische review was dat er matig sterk bewijs bestaat dat bij patiënten in gespecialiseerde instellingen (zoals geheugenpoli's) het volume van de hippocampus (gemeten met MRI) bijdraagt aan het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en gezonde controles. Voor het

onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie kon geen conclusie getrokken worden.

5 Bloudek et al. (2011) publiceerden de resultaten van een meta-analyse van de literatuur uit de periode 1990 tot 2010 betreffende sensitiviteit en specificiteit van veelgebruikte diagnostische modaliteiten voor de ziekte van Alzheimer, waaronder CT en MRI. Als goudstandaard werden verschillende methoden geaccepteerd, waaronder NINCDS-ADRDA-criteria of histopathologische bevestiging bij autopsie.

10 Van de 2137 potentieel relevante artikelen werden er uiteindelijk 26 meegenomen in de analyse van de diagnostische waarde van MRI-onderzoek. Er was een grote heterogeniteit tussen de studies. MRI kon met een sensitiviteit van 83% (95% BI 77 tot 87%) en een specificiteit van 89% (85 tot 91%) onderscheid maken tussen ziekte van Alzheimer en gezonde personen. Voor het onderscheid tussen Alzheimer en andere vormen van dementie (inclusief MCI) werd een sensitiviteit van 84% (79 tot 88%) en een specificiteit van 74% (59 tot 85%) gevonden. Voor het
15 onderscheid tussen Alzheimer en andere vormen van dementie (exclusief MCI) werd een sensitiviteit van 84% (79 tot 88%) en een specificiteit van 76% (55 tot 89%) gevonden. In een gepoolde analyse van alle studies bedroeg de sensitiviteit 83% (79 tot 87%), en de specificiteit 85% (80 tot 89%).

20 In zes van de geïncludeerde studies werden de sensitiviteit en specificiteit van CT beoordeeld. CT kon met een sensitiviteit van 80 tot 93% en een specificiteit van 78 tot 97% onderscheid maken tussen ziekte van Alzheimer en gezonde personen (drie studies). Voor het onderscheid tussen Alzheimer en depressie werd een sensitiviteit van 54 tot 84% en een specificiteit van 77 tot 95% gevonden (2 studies). Voor het onderscheid tussen Alzheimer en andere vormen van dementie werd een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 90% gevonden (één studie).

25 In een meta-analyse/systematische search van de literatuur onderzochten Beynon et al., (2012) in hoeverre MRI meerwaarde heeft ten opzichte van CT om vasculaire afwijkingen bij mensen met dementie op te sporen. Ze onderzochten de gegevens van 31 klinische en zeven autopsie-
30 studies bij patiënten met vasculaire dementie, ziekte van Alzheimer en combinaties van die twee aandoeningen: 'mixed dementia'. De goudstandaard was de klinische diagnose vasculaire dementie of vasculaire afwijkingen bij pathologisch onderzoek. De sensitiviteit en specificiteit van CT voor het opsporen van vasculaire witte stof afwijkingen was 71% resp. 55%. Voor MRI was de sensitiviteit hoger (95%), maar de specificiteit lager (26%). Voor het detecteren van cerebrale infarcten betrof de sensitiviteit en specificiteit voor CT 96% resp. 52%, voor MRI was dat 96% resp. 53%. Bij de autopsiestudies was de accuratesse van MRI groter dan van CT, maar de verschillen waren gering, en de betrouwbaarheidsintervallen groot. Beynon et al.,
35 concludeerden dat er onvoldoende bewijs is dat MRI beter discrimineert dan CT voor het opsporen van vasculaire afwijkingen.

40 *Richtlijnen*

De NICE richtlijn uit 2007 (revisie 2011) stelt dat structurele beeldvorming gebruikt moet worden bij de diagnostiek van dementie, om andere cerebrale pathologie uit te sluiten en voor de diagnostiek van de oorzaak van dementie. MRI heeft daarbij de voorkeur bij vroege diagnostiek en om vasculaire veranderingen vast te stellen, maar ook CT kan daarbij worden gebruikt.

45

Conclusies

Geen beoordeling	<p>Bij patiënten in gespecialiseerde instellingen kan volumetrie van de hippocampus bijdragen aan het onderscheid tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer en gezonde controles.</p> <p>Wahlund, 2005</p>
Geen beoordeling	<p>MRI heeft voor het onderscheid tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer en:</p> <ul style="list-style-type: none">– gezonde personen een sensitiviteit van 83% (95% BI 77 tot 87%) en een specificiteit van 89% (85 tot 91%);– andere vormen van dementie (inclusief MCI) een sensitiviteit van 84% (79 tot 88%) en een specificiteit van 74% (59 tot 85%);– andere vormen van dementie (exclusief MCI) een sensitiviteit van 84% (79 tot 88%) en een specificiteit van 76% (55 tot 89%). <p>CT heeft voor het onderscheid tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer en:</p> <ul style="list-style-type: none">– gezonde personen een sensitiviteit van 80 tot 93% en een specificiteit van 78 tot 97%;– depressie een sensitiviteit van 54 tot 84% en een specificiteit van 77 tot 95%;– andere vormen van dementie een sensitiviteit van 75% (95% BI 62 tot 85%) en een specificiteit van 90% (95% BI 76 tot 97%). <p>Bloudek, 2011 (systematic review van met name niveau B studies)</p>
Geen beoordeling	<p>MRI is niet beter dan CT in het detecteren van vasculaire afwijkingen patiënten met vasculaire dementie, ziekte van Alzheimer en 'mixed dementia'.</p> <p>Beynon (systematic review van met name niveau B studies)</p>

5

Overwegingen

10 Veel onderzoek naar de diagnostische waarde van structurele beeldvorming is gedaan op universitaire geheugencentra, en de resultaten daarvan zijn niet zonder meer geldig voor minder geselecteerde algemene praktijken. De a priori kans op pathologie ligt in deze centra hoger dan in niet-academische centra.

Toegevoegde waarde

15 De toegevoegde waarde van beeldvorming ten opzichte van het klinisch oordeel is nog niet duidelijk. Vos en medewerkers (2012) deden een vergelijkend onderzoek naar de meerwaarde van biomarkers en beeldvorming ten opzichte van klinisch onderzoek, en vonden dat de voorspellende waarde van MRI ten opzichte van klinisch en neuropsychologisch onderzoek toenam van 30% naar 50% bij een positieve bevinding op de MRI (hippocampusatrofie), en afnam tot 20% bij een negatieve uitslag. Voor het stellen van de diagnose waarschijnlijke vasculaire dementie of frontotemporale dementie is beeldvorming noodzakelijk vanwege de
20 diagnostische criteria.

Beeldvorming kan van waarde zijn bij de diagnose van andere dementiële syndromen zoals vasculaire dementie, frontotemporale dementie (FTD), primaire progressieve afasie (PPA), posterieure corticale atrofie (PCA), dementie met Lewy bodies (DLB), Parkinson dementie (PDD) en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Bij vasculaire dementie is vasculaire schade zichtbaar in de vorm van multipele corticale herseninfarcten, een enkelvoudig strategisch gelokaliseerd infarct (gyrus angularis, thalamus, frontobasaal of in stroomgebied van arteria cerebri anterior of posterior), multipele lacunes in basale kernen of witte stof, of uitgebreide periventriculaire laesies (criteria NINDS-AIREN, 1990). Specifieke patronen van atrofie kunnen een andere diagnose dan AD ondersteunen of suggereren. Bij frontotemporale dementie is sprake van weefselverlies in de frontale en temporale gebieden. Deze is vaak symmetrisch, maar kan bij subvarianten zoals primaire progressieve afasie en semantische dementie asymmetrisch zijn (overwegend links). Bij DLB zijn er juist opmerkelijk weinig radiologische afwijkingen. Naar deze specifieke patronen is echter verder geen systematisch onderzoek gedaan. Verhoogde signaalintensiteit corticaal en in de nucleus caudatus en het putamen op recovery of diffusion-weight imaging MRI zijn van belang bij de diagnose van sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (Zerr, 2009).

De richtlijn van de sectie neuroradiologie van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) adviseert MRI of Multi detector-CT met het gebruik van reconstructies. CT: bij voorkeur met coronale en sagittale reconstructies; MRI: Sagittale 3D T1 volume scan, Axiale T2, Axiale FLAIR, Axiale gradiënt T2 en Axiale DWI (<http://www.radiologyassistant.nl/en/p43dbf6d16f98d/dementia-role-of-mri.html>).

Er is geen bewijs dat een herhalingsonderzoek (CT of MRI) meerwaarde heeft om het beloop van de onderliggende ziekten te evalueren. Op groepsniveau is er wel een relatie tussen de mate van de afwijkingen en de ernst van de dementie. Daarom verdient het wel de aanbeveling van semikwantitatieve maten gebruik te maken bij de beschrijving van de CT of MRI. Het gaat hierbij dan met name om de mate van hippocampale atrofie (MTA score (Scheltens 1992), de mate van globale cerebrale atrofie (GCA score) (Scheltens, 1997), en de mate van witte stof schade (alleen voor MRI: Fazekas score (Fazekas, 1987)). Voor een praktische beschrijving van deze wijze van scores wordt ook verwezen naar <http://www.radiologyassistant.nl/en/43dbf6d16f98d>.

Het detecteren van cerebrale microbloedingen is een standaard onderdeel van het MRI-protocol volgens de richtlijnen van NVvR. Deze microbloedingen worden in grote mate aangetroffen bij patiënten met cerebrale amyloid angiopathie (CAA), maar er worden ook meer microbloedingen gezien bij patiënten met AD. Op dit moment is er nog geen wetenschappelijk bewijs met betrekking tot de prognostische waarde van deze bevindingen (Cavalieri 2012). Recent ontwikkelde MRI-technieken zoals Diffusion Tensor Imaging (DTI), en (resting state) functionele MRI (fMRI) hebben vooralsnog geen plaats bij de diagnostiek van cognitieve stoornissen. Ook voor contrast MRI-scan bestaat geen routine-indicatie.

Belasting patiënt

Ieder diagnostisch onderzoek is in meer of mindere mate belastend voor de patiënt. Een MRI hersenen heeft een langere onderzoeksduur (\pm 30 minuten, afhankelijk van de afgesproken 'setting') en wordt gezien als is meer belastend voor de patiënt dan een CT. Hiernaar is geen systematisch onderzoek gedaan. In de praktijk gaat in het diagnostisch traject de voorkeur uit naar een MRI vanwege de hogere resolutie, echter bij claustrofobie, pacemaker (of metalen protheses e.d.), onmogelijkheid tenminste 20 minuten stil te liggen en verminderde belastbaarheid van de patiënt, is de CT vaak wel een adequaat onderzoek.

Kosten

Er is tot dusver geen onderzoek verricht naar de kosteneffectiviteit van MRI bij de diagnostiek van dementie.

5

Aanbevelingen

Overweeg beeldvorming bij patiënten met dementie indien gewenst met als doel positieve aanwijzingen te vinden voor een specifieke oorzaak of voor een combinatie van oorzaken, en ter uitsluiting van (neurochirurgisch) behandelbare aandoeningen.	
Gebruik bij de beschrijving van de MRI semikwantitatieve scores voor hippocampale atrofie, globale cerebrale atrofie en wittestofschade. De twee atrofie-maten kunnen ook op een CT worden gescoord, wittestofschade niet.	Streefnorm, implementatietermijn: drie jaar
Recent ontwikkelde MRI-technieken zoals Diffusion Tensor Imaging (DTI), arterial spin labeling (ASL), en resting state functionele MRI (fMRI) hebben geen plaats in de reguliere diagnostiek van cognitieve stoornissen.	
Verricht bij verdenking op de ziekte van Creutzfeld-Jacob een DWI (Diffusion Weighted Imaging)-MRI.	
Verricht bij verdenking op vasculaire dementie of frontotemporale dementie beeldvorming (bijvoorbeeld MRI) met het oog op de geldende criteria voor deze aandoeningen (zie 3.2, classificatie-criteria).	

10

Literatuur

- 15 Beynon R, Sterne JA, Wilcock G, et al. Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2012;12:33.
- Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 2011;26(4):627-45.
- Cavaliere M, Schmidt H, Schmidt R. Structural MRI in normal aging and Alzheimer's disease: white and black spots. *Neurodegenerative diseases* 2012;10(1-4):253-6.
- 20 Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987 Aug;149(2):351-6.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992;55(10):967-72.
- 25 Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG, et al. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol* 1997;37(2):95-9.
- Vos S, van Rossum I, Burns L, et al. Test sequence of CSF and MRI biomarkers for prediction of AD in subjects with MCI. *Neurobiology of aging*. 2012;33(10):2272-81.
- 30 Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16(6):427-37.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain : a journal of neurology* 2009;132(10):2659-68.

3.6 Klinisch neurofysiologisch onderzoek

Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van het electro-encephalogram (EEG) in de aanvullende diagnostiek bij de ziekte van Alzheimer en in de differentiële diagnostiek bij de diverse andere oorzaken van dementie?

Inleiding

10 Er zijn diverse EEG-afwijkingen beschreven die gevonden kunnen worden bij verschillende vormen van dementie (Stam, 2011). Het meest karakteristieke EEG-kenmerk bij de ziekte van Alzheimer is gegeneraliseerde vertraging van het dominante ritme, zich onder andere uitend in een verlaging van de piekfrequentie. Daarnaast kan de reactiviteit afnemen (van der Hiele, 2007). Focale afwijkingen kunnen voorkomen bij de ziekte van Alzheimer maar zijn hiervoor niet
15 specifiek. Epileptiforme afwijkingen zijn zeldzaam bij Alzheimer (Liedorp, 2009).

Gezien de zeer beperkte klinische relevantie zijn andere klinisch neurofysiologische technieken buiten beschouwing gelaten.

20

Samenvatting literatuur

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag is uitgegaan van de richtlijntekst van 2005 met aanvulling van bij de werkgroep bekende recente literatuur. Er is geen systematische search
25 gedaan. De literatuur is daarom ook niet systematisch beoordeeld. Er zijn geen systematische reviews of meta-analyses gevonden.

In een studie in een academische setting, waarin Alzheimerpatiënten vergeleken werden met gezonde controles en waarbij de klinische diagnose als goudstandaard werd gebruikt, werd een sensitiviteit van het EEG voor de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer van 45% gevonden bij
30 een specificiteit van ongeveer 90% (Claus, 1999). Een andere studie uit een tertiair centrum met PA-bevindingen als goudstandaard vond een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 65% voor het onderscheid tussen Alzheimerpatiënten en controles (Robinson, 1994). Vooral bij de ziekte van Alzheimer op oudere leeftijd kan het EEG normaal zijn (Klass, 1995). Bij debuut op jonge leeftijd (<65 jaar) zijn er vaker EEG-afwijkingen (de Waal, 2011).

35

Afwijkingen op het EEG in de vorm van vertraging voornamelijk temporaal en scherpe activiteit temporaal zijn opgenomen als ondersteunend criterium in de huidige klinische criteria van DLB. (McKeith, 2005) Een studie vanuit een tertiair centrum vond dat bij onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en DLB, frontal intermitterend rhythmic delta activity (FIRDA) en vertraging van het
40 achtergrond pleiten voor DLB (Roks, 2008). Gebruik makend van een semikwantitatieve schaal kon er een onderscheid worden gemaakt tussen Alzheimer en DLB met een sensitiviteit van 72% en een specificiteit van 85%. De goudstandaard in deze studie waren klinische diagnoses na multidisciplinaire bespreking. In een andere studie werd aangetoond dat een normaal EEG of een EEG met alleen milde afwijkingen pleit tegen de diagnose DLB (Liedorp, 2009).

45

Het meest beschreven patroon bij vasculaire dementie bestaat uit een combinatie van focale en diffuse afwijkingen (Liedorp, 2009). Er is veel overlap met het patroon dat bij de ziekte van Alzheimer gezien kan worden en een EEG heeft daarom weinig toegevoegde waarde bij de differentiaal diagnose tussen deze twee.

Bij frontotemporale dementie is het achtergrondpatroon overwegend normaal of alleen licht afwijkend (Liedorp, 2009). Een EEG met een duidelijk vertraagd achtergrond patroon pleit tegen de diagnose frontotemporale dementie.

5

Bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) zijn periodieke 'sharp wave complexes' (PSWC) als min of meer specifieke EEG-afwijkingen beschreven. In een kleine studie met pathologie-bewezen CJD patiënten die werden vergeleken met patiënten met een andere oorzaak voor snel progressieve dementie hadden PSWC op het EEG een sensitiviteit van 64% en een specificiteit van 91% (Steinhoff, 1996). Zerr et al., vonden in een groot onderzoek met grotendeels pathologie-bevestigde CJD patiënten die werden vergeleken met patiënten met een andere oorzaak van snel progressieve dementie een sensitiviteit van 66% en een specificiteit van 74% (Zerr, 2000). EEG-afwijkingen kunnen ontbreken bij bepaalde subtypes van CJD en in het beginstadium. Herhalen van het onderzoek kan daarom waardevol zijn. (Wieser, 2006)

10

15

Epilepsie is een relatief zeldzame oorzaak van geheugenstoornissen waarvan meerder casus zijn beschreven. Ook bij patiënten die geen duidelijke klinische aanvalsverschijnselen (meer) hebben, kunnen met epilepsie geassocieerde EEG afwijkingen, met name temporaal, op het EEG betekenis hebben. Bij deze patiënten zou een proefbehandeling met anti-epileptica op basis van deze casusbeschrijvingen en expert opinion moeten worden overwogen (Hogh, 2002; Ito, 2009).

20

Op basis van expert opinion is beschreven dat het EEG zeer sensitief is, maar weinig specifiek voor toxisch metabole encefalopathieën (Kaplan, 2004). Op basis van expert opinion blijkt dat het EEG bij delier specifieke vertraging laat zien en niet onderscheidend is van de ziekte van Alzheimer. Het EEG kan nuttig zijn bij de differentiaaldiagnose tussen hypoactief delier en depressie (waarbij het EEG normaal is) (Jacobson, 2000).

25

Conclusies

Geen beoordeling	Bij het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en gezonde controles heeft het EEG een sensitiviteit van 45 tot 87% en een specificiteit van 65% tot 90%. Een afwijkend EEG kan de diagnose ziekte van Alzheimer ondersteunen maar een normaal EEG sluit de ziekte niet uit. Claus, 1999; Robinson, 1994
-------------------------	--

30

Geen beoordeling	Bij het onderscheid tussen ziekte van Alzheimer en DLB heeft het EEG een sensitiviteit van 72% en een specificiteit van 85%. Een normaal EEG pleit sterk tegen DLB. Roks, 2008; Liedorp, 2009
-------------------------	--

Geen beoordeling	Het EEG-patroon bij vasculaire dementie vertoont veel overlap met dat bij de ziekte van Alzheimer. Liedorp, 2009
-------------------------	---

Geen beoordeling	Afwijkingen op het EEG pleiten tegen de diagnose FTD. Liedorp, 2009
-------------------------	--

Geen beoordeling	Periodieke scherpe golven op het EEG bij patiënten met een verdenking op CJD hebben een sensitiviteit van 64 tot 66% en een specificiteit van 74 tot 91% voor het stellen van de diagnose CJD. Zerr, 2000; Steinhoff, 1996
-------------------------	---

5 Overwegingen

Het EEG kan van waarde zijn bij de aanvullende diagnostiek bij een patiënt met dementie. De waarde is sterk afhankelijk van welke ziektes in de differentiaaldiagnose van de betreffende patiënt zijn opgenomen. EEG is breed beschikbaar en is niet kostbaar. Voor de patiënt is de belasting beperkt. De studies die hierboven zijn beschreven zijn verricht in gespecialiseerde centra en de vraag is of alle resultaten extrapoleerbaar zijn naar de algemene praktijk. De leeftijd van de patiënt en de fase van de ziekte kunnen van belang zijn bij beoordeling van de waarde van het EEG. Verschillende studies die hier zijn besproken maken gebruik van semikwantitatieve beoordeling van het EEG. In de dagelijkse praktijk is gestructureerde beoordeling met behulp van een semikwantitatieve score van het EEG in het kader van de vraagstelling dementie aan te bevelen. Meer geavanceerdere technieken voor EEG-signaalanalyse zoals functionele connectiviteit zijn op dit moment onvoldoende gevalideerd en onvoldoende beschikbaar voor diagnostisch gebruik in de dagelijkse praktijk. Over het gebruik van EEG bij het bepalen van de prognose van de dementie is onvoldoende bekend. Zeker voor CJD en in mindere mate DLB geldt dat gezien de waarde van het EEG dit onderzoek is opgenomen in de klinische criteria.

Aanbevelingen

Verricht niet routinematig een EEG bij dementiediagnostiek (zie stroomschema diagnostiek).	
--	--

Overweeg het maken van een EEG bij twijfel over de diagnose dementie met Lewy bodies, en bij verdenking op metabole/toxische/infectieuze encefalopathie. Bij twijfel aan de diagnose ziekte van Alzheimer kan een EEG worden overwogen, afhankelijk van de andere differentiaal diagnostische overwegingen.	
---	--

Maak een EEG bij verdenking op CJD en bij verdenking op (temporale) epilepsie.	
--	--

25

Literatuur

- Claus JJ, Strijers RL, Jonkman EJ, et al. The diagnostic value of electroencephalography in mild senile Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999;110(5):825-832.
- 5 De Waal H, Stam CJ, Blankenstein MA, et al. EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease: understanding heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(1):67-71.
- Hogh P, Smith SJ, Scahill RI, et al. Epilepsy presenting as AD: neuroimaging, electroclinical features, and response to treatment. *Neurology* 2002;58(2):298-301.
- Ito M, Echizenya N, Nemoto D, et al. A case series of epilepsy-derived memory impairment resembling Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23(4):406-409.
- 10 Jacobson S, Jerrier H. EEG in delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):86-92.
- Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol* 2004;21(5):307-318.
- Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(2):116-131.
- Liedorp M, van der Flier WM, Hoogervorst EL, et al. Associations between patterns of EEG abnormalities and diagnosis in a large memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(1):18-23.
- 15 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-1872.
- Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, et al. Electroencephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994;51(3):280-284.
- 20 Roks G, Korf ES, van der Flier WM, et al. The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):377-380.
- Stam CJ. Dementia and EEG. In D. L. Schomer & S. Lopes da Silva (Eds.), *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* 2011(pp. 375-394). Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53(2):162-166.
- 25 Van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH, et al. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol* 2007;118(96):1931-1939.
- Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117(5):935-951.
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55(6):811-815.
- 30

3.7 Liquoronderzoek

Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van liquormarkers (amyloid β (1 tot 42), totaal-tau, gefosforyleerd tau, 14-3-3-eiwit) in de aanvullende diagnostiek bij de ziekte van Alzheimer en in de differentiële diagnostiek bij de diverse andere oorzaken van dementie?

Inleiding

10 De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de waarde van biomarkers in de liquor cerebrospinalis (verder korthedshalve: liquor) bij de diagnose dementie. De meest onderzochte liquorbio-markers zijn amyloid β (1 tot 42) (A β 42), totaal tau (Ttau), gefosforyleerd tau (Ptau) en het 14-3-3-eiwit. A β 42 en Ptau zijn eiwitten die als pathologisch substraat bij de ziekte van Alzheimer worden gevonden. Het 14-3-3-eiwit en Ttau zijn een afspiegeling van neuronaal celverval. Verlaagd A β 42, verhoogd Ttau en verhoogd Ptau worden gebruikt als biomarker voor
15 dementie en dan met name voor de ziekte van Alzheimer. Het 14-3-3-eiwit wordt vaak in liquor aangetoond van patiënten met de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD). Idealiter worden deze biomarkers onderzocht met pathologisch anatomische (PA) diagnose als goudstandaard, maar bij gebrek aan grote aantallen PA-onderzoeken wordt meestal de klinische diagnose in
20 multidisciplinaire setting en liefst langdurige follow-up gebruikt als goudstandaard.

Zoeken en selecteren

25 Er is gezocht naar systematische reviews en vergelijkend onderzoek van 1 januari 2000 tot juni 2012 in de database Medline (OVID) en Embase. Dit leverde in totaal 293 artikelen op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 40 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vier studies definitief geselecteerd. en zijn opgenomen in de literatuuranalyse.

Uitkomstmaten

- diagnostische waarde (sensitiviteit, specificiteit);
- kosten(effectiviteit).

Samenvatting van de literatuur

35 Er is één meta-analyse gevonden die zowel A β 42, Ttau alsook Ptau onderzocht (Bloudek, Spackman, Blankenburg, & Sullivan, 2011). In deze studie werd de sensitiviteit en specificiteit gepresenteerd voor de ziekte van Alzheimer, vergeleken met gezonde controles, vergeleken met andere oorzaken van dementie inclusief MCI en vergeleken met alleen patiënten met andere
40 oorzaken van dementie. A β 42 had een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 67% voor het onderscheid van ziekte van Alzheimer en andere oorzaken van dementie (12 studies). Voor Ttau was dit respectievelijk 78% en 75% (19 studies) en voor Ptau 79% en 80% (20 studies). De combinatie van A β 42 en Ttau gaf een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 67% (7 studies).

45 Een recente meta-analyse onderzocht de waarde van Ptau in de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer (Mitchell, 2009). Vooral de resultaten van onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en andere oorzaken van dementie is in de klinische praktijk van belang. Er werden voor deze vraagstelling 18 studies geïncludeerd met 1304 patiënten met de ziekte van Alzheimer en 588

patiënten met een andere oorzaak van dementie, in het overgrote merendeel was de klinische diagnose de goudstandaard. De sensitiviteit was 72% en de specificiteit 78%.

5 Voor de sensitiviteit en specificiteit van Ttau en Ptau bij andere vormen van dementie is een
recente meta-analyse beschikbaar (van Harten, 2011). Bij DLB-patiënten werden significant
lagere Ttau-waardes gevonden dan bij de ziekte van Alzheimer. Dit resulteerde in een
sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 90% (208 DLB-patiënten vs. 473 Alzheimer-
10 patiënten). Ook Ptau-waardes waren significant lager in DLB-patiënten vergeleken met patiënten
met Alzheimer. De sensitiviteit van Ptau was 74% en de specificiteit 83% (210 DLB patiënten en
531 Alzheimerpatiënten). Bij FTD patiënten werden significant lagere Ttau- en Ptau-waardes
gefounden dan bij de ziekte van Alzheimer. Dit resulteerde in sensitiviteit van Ttau van 74% en
een specificiteit van 74% (464 FTD-patiënten en 1330 Alzheimerpatiënten). Voor Ptau was de
15 sensitiviteit 79% en de specificiteit 83% (249 FTD-patiënten en 607 Alzheimerpatiënten). Bij VAD
waren de Ttau- en Ptau-waardes significant lager dan bij de ziekte van Alzheimer. De sensitiviteit
van Ttau was 73% en specificiteit 86% (306 VAD-patiënten en 1048 Alzheimerpatiënten). Voor
Ptau was de sensitiviteit 88% en de specificiteit 78% (249 VAD-patiënten en 607
Alzheimerpatiënten).

20 Een systematische review beschrijft het beschikbare bewijs voor de waarde van 14-3-3 in de
liquor bij de diagnostiek van CJD en komt tot een evidence-based richtlijn (Muayqil, 2012).
Negen studies werden als kwalitatief goed beoordeeld en bevatten in totaal 1849 patiënten met
verdenking CJD. De gepoolde sensitiviteit was 92% en de specificiteit 80%. De auteurs bevelen
aan om bij een sterke verdenking op CJD maar een onzekere diagnose (pretest kans ongeveer
0.20-0.90) 14-3-3 te bepalen in liquor.

25 Ook Ttau is een mogelijke biomarker voor CJD. Een recente studie vergeleek de waarde van Ttau
met die van het 14-3-3-eiwit in een cohort van 420 patiënten waarbij CJD werd vermoed en
waarbij in 58% de diagnose inderdaad post mortem werd bevestigd (Hamlin, 2012). De AUC voor
Ttau was 0.82, wat significant hoger was dan de 0.68 voor 14-3-3. Indien er een afkapwaarde
30 voor Ttau van 1150 pg/ml werd genomen was de sensitiviteit 87% en de specificiteit 67% terwijl
deze waardes 90% en 40% waren voor 14-3-3. Een andere recente studie die 245 PA-bewezen
CJD-patiënten includeerde bevestigde de iets betere sensitiviteit van 14-3-3 vergeleken met
Ttau, namelijk 86 versus 81% (Chohan, 2010). De specificiteit van 14-3-3 was hoger in deze
studie namelijk 74% maar ook weer lager dan de specificiteit van 84% voor Ttau.

35 In de NICE-richtlijn wordt liquoronderzoek alleen aanbevolen voor diagnostiek bij CJD of andere
vormen van snel progressieve dementie. De specificiteit wordt te laag bevonden om aan te
bevelen bij de ziekte van Alzheimer. Er dient wel vermeld te worden dat deze conclusie
gebaseerd is op een niet-systematische review uit 2005 (Andreasen, 2005).

40

Conclusies

Matig	In het onderscheiden tussen de ziekte van Alzheimer en psychiatrische of niet-neurodegeneratieve oorzaken van cognitieve dysfunctie hebben de liquorbiomarkers een sensitiviteit van 89% en specificiteit van 87% voor de combinatie van A β 42 en Tau. A2 Bloudek, 2011
--------------	---

Matig	A β 42 in liquor heeft een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 67% in het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie. A2 Bloudek 2011
--------------	---

Hoog	T(totaal)-tau in de liquor heeft een sensitiviteit van 78% en een specificiteit van 75% in het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie. P(fosfor)-tau heeft een sensitiviteit van 72 tot 79% en een specificiteit van 78 tot 80%. De combinatie van A β 42 en Tau heeft een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 67% in het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie. A2 Bloudek 2011; A2 Mitchell 2009
-------------	--

Matig	T-tau in de liquor heeft een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 90% in het onderscheid tussen DLB en de ziekte van Alzheimer, voor P-tau is dit respectievelijk 74% en 83%. A2 Van Harten, 2011
--------------	--

Matig	Ttau in de liquor heeft een sensitiviteit van 74% en een specificiteit van 74% in het onderscheid tussen FTD en de ziekte van Alzheimer, voor Ptau is dit respectievelijk 79% en 83%. A2 Van Harten, 2011
--------------	--

Matig	Ttau in de liquor heeft een sensitiviteit van 73% en een specificiteit 86% in het onderscheid tussen VAD en de ziekte van Alzheimer, voor Ptau is dit respectievelijk 88% en 78%. A2 Van Harten, 2011
--------------	--

5

Hoog	De diagnostische eigenschappen sensitiviteit en specificiteit van het 14-3-3 eiwit in de liquor bij de diagnose CJD zijn respectievelijk 92% en 80%. Bij directe vergelijking tussen het 14-3-3 eiwit en Ttau blijkt 14-3-3 een betere sensitiviteit en mindere specificiteit te hebben. A1 Muayqil, 2012; A2 Hamlin, 2012; A2 Chohan 2010
-------------	---

Overwegingen

10 Uit de diverse meta-analyses en reviews lijkt het bepalen van liquormarkers een redelijke diagnostische waarde te hebben indien de ziekte van Alzheimer wordt overwogen. Met name bij onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en niet-neurodegeneratieve of psychiatrische aandoeningen kunnen liquormarkers een belangrijke bijdrage hebben. Voor het uitsluiten van andere vormen van dementie kan liquoronderzoek ondersteunen, maar er zijn geen specifieke liquormarkers beschikbaar voor aantonen van DLB, FTD of VAD. Een kanttekening bij deze
15 resultaten is het feit dat het merendeel van de in de meta analyses geïnccludeerde studies

- 5 uitgevoerd zijn in gespecialiseerde centra. Of deze resultaten direct te vertalen zijn naar de algemene praktijk is dan ook de vraag. Daarnaast blijkt uit onderzoek dat ook bij personen zonder dementie de aanwezigheid van een verhoogd Ttau en A β 42 kan voorkomen bij een hogere leeftijd. Het is dus aannemelijk dat de diagnostische opbrengst van liquordiagnostiek afneemt bij hogere leeftijd (Bouwman, 2009; Mattsson, 2012; Savva, 2009). Richard et al. lieten in dit kader zien dat de liquor-biomarker A β 42 alleen een significante voorspeller was bij patiënten jonger dan 75 jaar, maar niet meer in de patiëntengroep ouder dan 75 jaar (Richard, 2012).
- 10 Wat betreft de patiëntbelasting zijn er geen belangrijke complicaties beschreven van een lumbaalpunctie. Wel kan de procedure pijnlijk zijn en is er een geringe kans van ongeveer 2% op postpunctionele hoofdpijn (Zetterberg, 2010). Liquorpunctie is mogelijk in elk ziekenhuis en vergt geen speciale faciliteiten. Het is van belang polypropyleen buizen te gebruiken vanwege lagere concentraties van A β 42, tau en Ptau bij de meest frequent gebruikte polystyrene buizen.
- 15 Bepaling van de liquormarkers gebeurt in referentiecentra (VU Amsterdam, Radboudumc Nijmegen) in verband met forse variabiliteit van de bepalingen tussen laboratoria onderling (Verwey, 2009). De kosten van bepaling van de liquormarkers zijn beperkt. Voor de diagnose CJD is het 14-3-3 eiwit opgenomen in de klinische criteria. Naast bepalen van 14-3-3 en Ttau is het van belang bij snel progressieve dementie liquor bepalingen te verrichten in het kader van de
- 20 differentiaal diagnose, bijvoorbeeld gericht op de aanwezigheid van infectieuze aandoeningen of limbische encephalitis. Voor AD kunnen liquormarkers in de nieuwe klinische criteria waarde hebben om de zekerheid van de klinische diagnose te vergroten. Binnen deze criteria wordt routinebepaling van liquormarkers niet aanbevolen (McKhann, 2011). Voor de andere vormen van dementie heeft liquor tot nu toe binnen de klinische criteria alleen waarde voor uitsluiten
- 25 van andere diagnoses.

Aanbevelingen

Liquordiagnostiek heeft geen plaats in de routinediagnostiek bij dementie (zie stroomschema).	
---	--

Overweeg aanvullende liquordiagnostiek indien de ziekte van Alzheimer in de differentiaaldiagnose is opgenomen, met name bij jonge patiënten en indien het overig aanvullend onderzoek onvoldoende bijdraagt aan de diagnose en meer zekerheid gewenst is.	
--	--

30

Bepaal bij verdenking op CJD het 14-3-3-eiwit en Totaal-tau in de liquor.	
---	--

Literatuurlijst

- 35 Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(3):165-173.
- Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;26(4):627-645.
- Bouwman FH, Schoonenboom NS, Verwey NA, et al. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30(12):1895-1901.
- 40 Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(11):1243-1248.
- Hamlin C, Puoti G, Berri S, et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2012;79(6):547-552.
- 45 Mattsson N, Rosen E, Hansson O, et al. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology* 2012;78(7):468-476.

- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-269.
- 5 Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(9):966-975.
- Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;79(14):1499-1506.
- 10 Richard E, Schmand B, Eikelenboom P, et al. The Alzheimer myth and biomarker research in dementia. *J Alzheimers Dis* 2012;31(S3):S203-209.
- Savva GM, Wharton SB, Ince PG, et al.. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009;360(22):2302-2309.
- Van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):353-366.
- 15 Verwey NA, van der Flier WM, Blennow K, et al. A worldwide multicentre comparison of assays for cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46(3):235-240.
- Zetterberg H, Tullhög K, Hansson O, et al. Low incidence of post-lumbar puncture headache in 1,089 consecutive memory clinic patients. *Eur Neurol* 2010;63(6):326-330.

Evidence tabellen

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
Mitchel, 2009	<p>Design: meta-analysis was performed of 19 robust studies that compared AD with healthy individuals (n=2300)</p> <p>Aim: evaluate the accuracy and clinical utility of phosphorylated tau (p-tau) for the diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI).</p>	<p>467 studies of interest from over 3000 possible "hits". A total of 350 articles did not contain data of CSF p-tau in AD or MCI. Fifty-seven articles were reviewed using the 25 item STARD criteria.</p> <p>Overall, 51 analyses (comprising 4597 individuals who had received CSF testing) were considered of sufficient quality to enter the meta analysis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19 analyses of p-tau in AD versus healthy subjects • 18 analyses of AD versus other dementias • 8 studies of p-tau in MCI versus healthy subjects • 6 studies of p-tau in those with stable MCI versus those with progressive MCI in which subjects progressed to dementia, which had a median follow-up period of 24 months. <p>The criterion reference for a diagnosis of AD was NINCDS for probable AD, and for MCI, typically criteria from the Mayo Clinic or MCI with prospective validation over at least 1 year in the case of progressive versus non-progressive illness.</p>	<p><u>Search:</u> Medline 1966–February 2009, PsycINFO 1887–February 2009, ASSIA 1987– February 2009 and Embase 1980–February 2009.</p> <p>keywords (MeSH terms) "cerebrospinal or CSF or lumbar puncture or spinal puncture" and "Alzheimer* or dementia or mild cognitive or MCI" and "tau or phospho-tau or p-tau or phosphorylated tau"</p> <p><u>Selection:</u> Appraisal based on STARD criteria, and review guidelines for diagnostic tests from Evidence Based Medicine used.</p> <p>Studies of less than 50 subjects were considered as "small", those with 50–99 as adequate and those with 100 or more as large.</p> <p><u>Quality assessment of individual studies:</u> Not performed</p>	<p>A systematic search, critical appraisal and meta analysis were conducted of the value of p-tau in (a) the diagnosis of AD and (b) diagnosis and prognosis of MCI.</p> <p>AD vs. healthy subjects or neurological controls</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19 studies, 2300 individuals of whom 1329 were diagnosed with probable AD (prevalence:57.8%); • Overall pooled weighted sensitivity: 77.6% (95% BI 70.6% to 83.9%). Specificity 87.9% (95% BI 84.3% to 91.1%), and PPV 90.3%; NPV 73.0%; • The positive utility index was 0.70 (good) and negative utility index 0.64 (good) <p>AD vs. other types of dementia</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 studies, 1892 individuals of whom 1304 had AD (prevalence 68.9%); • overall pooled weighted sensitivity: 71.6% (95% CI 63.1% to 79.5%); Specificity 77.8% (95% CI 72.3% to 82.7%), PPV of 86.0% and an NPV of 58.0%; • The positive utility index was 0.62 (satisfactory) and negative utility index 0.45 (poor). <p>Mild cognitive impairment versus healthy controls</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 studies, involving 447 individuals (of whom 247 had MCI, a prevalence of 55.3%); • overall pooled weighted sensitivity 79.6% (95% CI 64.2% to 91.5%). Overall specificity 83.9% (95% CI 73.1% to 92.4%); • The positive utility index was 0.62 (satisfactory) and negative utility index 0.58 (satisfactory). <p>Mild cognitive impairment progressive versus mild cognitive impairment stable</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 studies, a sample size of 388 of whom 163 had a progressive form of MCI that converted to dementia and 225 had stable (non-progressive) MCI • Overall pooled weighted sensitivity 81.1% (95% CI 69.2% to 90.7%). Overall specificity 65.3% (95% CI 49.6% to 79.5%); • The positive utility index was 0.51 (satisfactory) and negative

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
				utility index 0.54 (satisfactory). No adequate data were found to examine the diagnosis of AD compared with MCI
Harten, van (2011)	<p>Design: Meta-analysis to obtain pooled estimates of the diagnostic accuracy of (p)-tau for the diagnosis of DLB, FTLT, VaD and CJD relative to healthy controls and AD.</p> <p>Above described possible comparing only made when at least four studies were available.</p>	<p>DLB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative to controls (tau): 16 studies, including 259 patients with DLB and 940 controls • Relative to controls (p-tau): 7 studies, including 126 patients with DLB and 311 controls • Relative to AD (tau): 19 studies, including 311 patients with DLB and 1261 AD patients • Relative to AD (p-tau): 9 studies, including 165 patients with DLB and 440 controls <p>FTLD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative to controls (tau): 21 studies, including 451 patients with FTLT and 786 controls • Relative to controls (p-tau): 7 studies, including 126 patients with FTLT and 311 controls • Relative to AD (tau): 22 studies, including 464 patients with FTLT and 1330 AD patients • Relative to controls (p-tau): 7 studies, including 126 patients with FTLT and 311 AD patients <p>VaD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative to controls (tau): 11 studies, including 249 VaD patients and 265 controls • Relative to controls (p-tau): 5 studies, number of patients unknown • Relative to AD (tau): 23 studies, including 	<p><u>Search:</u> Pubmed search (until July 2010) using searchterms: tau (proteins), p-tau, dementia, and diagnos*, sensitivity, specificity, cerebrospinal fluid (CSF) and several terms for specific forms of dementia. Only English literature used, including checking ref lists.</p> <p><u>Selection:</u> Studies only included with >3 patients with a given diagnosis.</p> <p><u>Quality assessment of individual studies:</u> Not performed</p>	<p>utility index 0.54 (satisfactory).</p> <p>No adequate data were found to examine the diagnosis of AD compared with MCI</p> <p>General conclusion Clinical value of CSF concentrations of tau and p-tau in the differential diagnosis of dementia other than AD is limited.</p> <p>DLB Relative to controls</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tau values higher in DLB patients. Cohen's Delta 0.71(0.36; 1.06, p<0.001) • P-tau values higher in DLB patients. Cohen's Delta 0.43(0.12; 0.74, p<0.01) • Insufficient data to calculate sensitivity and specificity <p>DLB Relative to AD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tau values lower in DLB patients. Cohen's Delta -1.03 (-1.3; -0.76, p<0.001) • Tau sensitivity 73% (62%-84%), specificity 90% (85%-95%), based on 208 DLB patients and 473 AD patients • P-tau values lower in DLB patients. Cohen's Delta -1.07(-1.36;-0.77, p<0.001); • Sensitivity 74% (68%-80%), specificity 83% (76%-89%), based on 210 DLB patients and 531 AD patients <p>FTLD Relative to controls</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tau values higher in FTLT patients. Cohen's Delta -0.66 (0.33; 1.00, p<0.001) • Tau sensitivity 58% (36%-79%), specificity 80% (70%-90%), based on 185 FTLT patients and 318 controls patients • P-tau values not different in FTLT patients. Cohen's Delta 0.31 (-0.16; 0.78, p=0.19); • Insufficient data to calculate sensitivity and specificity <p>FTLD Relative to AD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tau values lower in FTLT patients. Cohen's Delta -0.87 (-1.08; -0.67, p<0.001) • Tau sensitivity 74% (66%-82%), specificity 74% (66%-81%) • P-tau values lower in FTLT patients. Cohen's Delta -0.82 (-1.15; -

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
		<p>503 patients with VaD and 1312 AD patients</p> <ul style="list-style-type: none"> Relative to controls (p-tau): analysed in 165 patients with VaD and 333 AD patients <p>CJD</p> <ul style="list-style-type: none"> Relative to AD (tau): 7 studies, including 250 patients with FTLD and 588 AD patients P-tau alone was not sufficiently investigated as a single biomarker for evaluation in meta analyses; 		<p>0.48, $p < 0.001$);</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensitivity 79% (67%-90%), specificity 83% (76%-90%), based on 249 FTLD patients and 607 AD patients <p>VaD relative to controls</p> <ul style="list-style-type: none"> Tau values higher in VaD patients. Cohen's Delta 0.54 (0.16; 0.92, $p < 0.01$) P-tau values did not differ in VaD patients. Cohen's Delta -0.21(-0.97; 0.56, $p = 0.59$) Insufficient data to calculate sensitivity and specificity <p>VaD relative to AD</p> <ul style="list-style-type: none"> Tau values lower in VaD patients. Cohen's Delta -0.90 (-1.22; -0.58, $p < 0.001$) Tau sensitivity 73% (60%-86%), specificity 86% (80%-90%), based on 306 VaD patients and 1048 AD patients P-tau values lower in FTLD patients. Cohen's Delta -1.37 (-2.03; -0.70, $p < 0.001$); Sensitivity 88% (72%-92%), specificity 78% (68%-88%), based on 249 DLB patients and 607 AD patients <p>CJD relative to AD</p> <ul style="list-style-type: none"> Tau values higher in CJD patients. Cohen's Delta 1.33 (0.70; 1.97, $p < 0.001$) Tau sensitivity 91% (86%-96%), specificity 98% (97%-100%), based on 110 CJD patients and 175 AD patients Two studies combined tau and p-tau, resulting in a sensitivity 91%-100% and 97%-100%
Muayqil, 2012	Systematic review and meta-analysis on the diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic CJD.	<p>9 were deemed Class II and used for a pooled estimate of sensitivity and specificity. Class III (n=15) and Class IV (N=14) studies were not discussed.</p> <p>The number of patients, study design, data collection methods, patient population, diagnostic reference standard, and type of 14-3-3 assay used were collected.</p> <p>The analysis was conducted on the basis of</p>	<p><u>Search:</u></p> <p>The PubMed/Medline, Cochrane Library, and EMBASE databases were searched using the terms 14-3-3 protein, CSF analysis, Creutzfeldt-Jakob disease, prion disease, dementia, and rapidly progressive dementia. In addition, the reference lists of the articles identified were hand searched.</p>	<p>Results</p> <p>For patients with suspected CJD, CSF 14-3-3 assays are probably moderately accurate in diagnosing CJD. The pooled sensitivity estimate was 91.9% (95% CI 89.8 – 93.6), and the pooled specificity estimate was 80.4% (95% CI 77.4 – 83.0). These values correspond to a positive likelihood ratio of 4.7 and a negative likelihood ratio of 0.10 (moderate diagnostic accuracy).</p> <p>Sensitivity analysis</p> <p>A sensitivity analysis was performed to determine the dependence of the sensitivities and specificities on the varying diagnostic</p>

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
		samples of 1,849 patients. For primary calculation of sensitivity and specificity patients meeting definite and probable criteria as sCJD present, whereas possible and confirmed negative sCJD were categorized as sCJD absent.	Literature searched between 1995 and January 1, 2011 <u>Selection:</u> Search strategy identified 11,165 articles, 80 studies reviewed full-text. 38 met inclusion criteria. <u>Quality assessment of individual studies:</u> Not performed	criteria for CJD. The analysis demonstrated that, despite the varying case definitions, the sensitivity remained relatively stable whereas the specificity decreased. Thus, the estimate of the sensitivity of CSF 14-3-3 assays derived from this review is more reliable than the specificity.
Bloudek, 2011	Systematic review and meta-analysis to estimate the SN and SP of AD diagnostic strategies clinical guidelines, MRI, CT, SPECT, FDG-PET, and CFS analysis of Ttau, Ptau, and A β ₁₋₄₂ .	Clinical guidelines 8 studies, primarily the NINCDS-ADRDA guidelines. MRI 26 studies CT 6 studies FDG-PET 27 studies SPECT 19 studies CSF biomarker Aβ₁₋₄₂ 20 studies CSF Ttau 30 studies CSF Ptau 24 studies In addition 6 studies evaluated Ptau for differentiating AD from MCI	<u>Search:</u> Medline search on English literature published between 1990 and March 2010 using MeSH terms “Alzheimer Disease/diagnosis” [Mesh] AND “Sensitivity and Specificity” [Mesh] AND (imaging OR biomarkers) and (“Dementia/diagnosis” [Mesh] AND “Biological Markers/cerebrospinal fluid” [Mesh]) OR “Dementia/diagnosis” [Mesh] AND “Alzheimer Disease/radionuclide imaging” [Mesh]. <u>Selection</u> 1840 unique studies, of which 97 were relevant and contributed data to the final analysis. <u>Quality assessment of individual studies:</u> Not performed	<u>Results of studies differentiating AD from non-demented</u> Clinical guidelines: None MRI: SN 83% (77%–87%), SP 89% (85%–91%) CT: None FDG-PET: SN 90% (84%–94%), SP 89% (81%–94%) SPECT: SN 80% (71%–87%), SP 85% (79%–90%) CSF biomarker Aβ₁₋₄₂: SN 80% (73%–85%), SP 82% (74%–88%) CSF T-Tau: SN 82% (76%–87%), SP 90% (86%–93%) CSF P-Tau: SN 80% (70%–87%), SP 83% (75%–88%) Combination of CSF biomarker Aβ₁₋₄₂ and Ttau SN 89% (84%–92%), SP 87% (83%–90%) <u>Results of studies differentiating AD from non-AD demented (including MCI)</u> Clinical guidelines: SN 82% (74%–88%), SP 68% (59%–76%) MRI: SN 84% (79%–88%), SP 74% (59%–85%) CT: None FDG-PET: SN 92% (84%–96%), SP 78% (69%–85%) SPECT: SN 79% (65%–88%), SP 81% (72%–87%) CSF biomarker Aβ₁₋₄₂: SN 73% (68%–77%), SP 72% (65%–78%) CSF T-Tau: SN 77% (72%–82%), SP 74% (67%–80%) CSF P-Tau: SN 78% (72%–83%), SP 77% (70%–83%) Combination of CSF biomarker Aβ₁₋₄₂ and Ttau: SN 84% (76%–90%), SP 71% (59%–81%) <u>Results of studies differentiating AD from other dementias, (excluding MCI)</u>

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
		<p>Combination of CSF biomarker Aβ₁₋₄₂ and tau 12 studies</p>		<p>Clinical guidelines: SN 82% (74%–88%), SP 68% (59%–76%) MRI: SN 84% (79%–88%), SP 76% (55%–89%) CT: No studies with CT included FDG-PET: SN 93% (85%–97%), SP 70% (64%–76%) SPECT: SN 79% (65%–88%), SP 81% (72%–87%) CSF biomarker Aβ₁₋₄₂: SN 73% (67%–78%), SP 67% (62%–72%) CSF T-Tau: SN 78% (72%–83%), SP 75% (68%–81%) CSF P-Tau: SN 79% (72%–84%), SP 80% (71%–86%) Combination of CSF biomarker Aβ₁₋₄₂ and Ttau: SN 86% (79%–91%), SP 67% (53%–79%)</p> <p>Combined results Clinical guidelines SN 79% (95% CI 69% to 87%), SP 73% (95%CI 63% to 81%) MRI: SN 83% (95%CI 79% to 87%), SP 85% (95%CI 80% to 89%) AUROC highest among non demented controls (0.93 compared to 0.86 and 0.90 for dementia including and excluding MCI, respectively) CT: SN 80% (95%CI 68% to 88%), SP 87% (95%CI 78% to 93%) FDG-PET: SN 91%(95%CI 86% to 94%), SP 86% (95%CI 79% to 91%) SPECT: SN 79% (95% CI 72% to 85%), SP 84% (95% CI 78% to 88%) CSF biomarker Aβ₁₋₄₂: SN 76% (95%CI 72% to 80%), SP 77% (95%CI 72% to 82%) CSF T-Tau: SN 79% (95%CI 75% to 83%), SP 85% (95%CI 81% to 89%) CSF P-Tau: SN 78% (95% CI 73% to 83%), SP 81% (95% CI 76% to 85%) Differentiating AD from MCI: SN 73% (95%CI 54% to 86%), SP 69% (95%CI 53% to 82%) AUROC 0.77, I² = 95 95% CI 91 to 99 Combination of CSF biomarker Aβ₁₋₄₂ and Ttau: SN 80% (95%CI 72% to 85%), SP 76% (95%CI 57% to 88%)</p>

3.8 Aanvullende diagnostiek met SPECT of PET

Uitgangsvraag

5 Wat is de diagnostische waarde van PET- of SPECT-onderzoek in de differentiaaldiagnose van dementie?

Inleiding

10 Voor de diagnostiek van diverse vormen van dementie kan Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) of Positron Emission Tomography (PET) onderzoek van aanvullende waarde zijn. Met perfusie-SPECT (bijvoorbeeld met de radiotracer HMPAO) is het mogelijk een indruk te krijgen van de corticale en subcorticale perfusie, maar er kunnen ook radiotracers gebruikt worden die een indruk geven van het aantal dopaminetransporters. Door gebruik te maken van fluorodeoxyglucose (FDG) kan met behulp van PET een indruk worden gekregen van het
15 cerebrale metabolisme. Over de waarde van deze onderzoeken is literatuuronderzoek gedaan waarbij in eerste instantie naar meta-analyses en gestructureerde reviews is gezocht. Als referentietest geldt autopsie als de goudstandaard. De meeste studies werken echter met een klinische diagnose met beeldvorming en eventueel liquoronderzoek en follow-up als referentie. Specifieke tracers voor amyloid kunnen een indruk geven van de amyloidstapeling in de
20 hersenen. Gezien de recente ontwikkeling van deze technieken en het feit dat ze nog zeer beperkt beschikbaar zijn, is er geen systematische literatuurstudie naar deze onderzoeken verricht maar wordt deze techniek wel beschrijvend in de huidige richtlijn opgenomen.

Zoeken en selecteren

25 Er is gezocht naar systematische reviews en vergelijkend onderzoek van 1 januari 2005 tot juni 2012 in de databases Medline (OVID) en Embase. Dit leverde in totaal 229 artikelen op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zeven studies definitief geselecteerd en
30 opgenomen in de literatuuranalyse.

Relevante uitkomstmaten:

- diagnostische waarde (sensitiviteit, specificiteit);
- kosten(effectiviteit).

35

Samenvatting literatuur

PET

40 In een review naar de waarde van FDG PET bij de diagnose ziekte van Alzheimer werden 11 studies geanalyseerd (Bohnen, 2012). Vier van de 11 studies gebruikten postmortem diagnose als goudstandaard. De gepoolde data van vijf case control studies lieten een sensitiviteit van 96% en een specificiteit van 90% zien voor het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en gezonde controles. De twee cohortstudies uit deze review lieten een sensitiviteit tussen 78 en 92% en een specificiteit tussen 81 en 89% zien voor het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en controles. De specificiteit voor het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en
45 andere vormen van dementie was hoger dan 95%. De vier postmortem-studies toonden een gepoolde sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 81% voor het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en andere oorzaken van dementie.

Een review van zes studies met postmortem-diagnose als goudstandaard vond vergelijkbare resultaten maar includeerde ook één additionele studie ten opzichte van de studie van Bohnen (Durand-Martel, 2010). Zowel bij de ziekte van Alzheimer als bij dementie met Lewy bodies wordt corticaal hypometabolisme gevonden. Bij dementie met Lewy bodies is de occipitale cortex meer aangedaan dan bij de ziekte van Alzheimer waar juist de gyrus cinguli in eerste instantie is aangedaan (Gilman, 2005). In een studie door Foster et al., uit 2007 naar het onderscheidend vermogen van FDG PET bij de ziekte van Alzheimer en frontotemporale dementie werd een hoge sensitiviteit voor de ziekte van Alzheimer gevonden van 97.6% met een specificiteit van 73.2% (Bohnen, 2012; Foster, 2007).

SPECT

Een meta-analyse die 19 studies includeerde naar de waarde van perfusie-SPECT bij de diagnose ziekte van Alzheimer toonde een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 84% (Bloudek, 2011). De controlegroep bestond uit een combinatie van patiënten met diverse andere oorzaken van dementie en gezonde personen. Een andere meta-analyse rapporteerde de diagnostische waarde bij de ziekte van Alzheimer versus diverse andere oorzaken van dementie (Dougall, 2004). Perfusie-SPECT had een sensitiviteit van 71.3% en een specificiteit van 75.9% bij het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie. Bij het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en frontotemporale dementie was de sensitiviteit 71.5% en de specificiteit 78.2%. De sensitiviteit was 65.7% en de specificiteit 79.1% bij de analyse van studies naar de ziekte van Alzheimer met niet demente patiënten als controles. In een directe vergelijking tussen FDG-PET en perfusie-SPECT bleek voornamelijk in de vroege ziektefase FDG-PET een betere diagnostische waarde te hebben dan perfusie-SPECT bij het onderscheid tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer en gezonde controles (Morinaga, 2010). De sensitiviteit voor FDG PET in patiënten met een lichte ernst van dementie (CDR 1) was 97% vergeleken met 80% voor perfusie-SPECT.

In een systematische meta-analyse naar de waarde van dopaminetransporter imaging met FP-CIT SPECT bij de diagnose dementie met Lewy bodies werden vier studies geïncludeerd (Papathanasiou, 2012). Drie van de vier studies gebruikten de klinische diagnose als goudstandaard en één de postmortem-diagnose. De controlegroep was een combinatie van gezonde personen en patiënten met een andere vorm van dementie. FP-CIT SPECT had een gepoolde sensitiviteit van 87% en een zeer hoge specificiteit van 94% voor dementie met Lewy bodies versus afwezigheid van dementie met Lewy bodies.

Conclusies

Hoog	Zowel FDG-PET als perfusie-SPECT zijn bruikbaar bij het onderscheid tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer en gezonde personen met een sensitiviteit tussen 78% en 96% en een specificiteit tussen 81% en 90%. Bij het onderscheid met andere oorzaken van dementie ligt de sensitiviteit tussen de 71% en 87% en de specificiteit tussen de 75% en 81%. A1 Bohnen, 2012; A2 Durand-Martel, 2010; A2 Bloudek, 2007; A1 Dougall, 2004
-------------	---

Matig	Zowel bij vergelijking van de gevonden diagnostische waarden in de meta-analyses als bij een directe vergelijking tussen FDG-PET en perfusie-SPECT lijkt FDG-PET superieur met een sensitiviteit van 97% voor FDG-PET vergeleken met 80% voor perfusie-SPECT. A2 Morinaga, 2010
--------------	--

Matig	FP-CIT SPECT kan bijdragen aan de diagnostiek van dementie met Lewy bodies met een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 94%. A2 Papathanasiou, 2012
--------------	--

Overwegingen

- 5 Gezien de brede beschikbaarheid van FDG-PET en de betere diagnostische eigenschappen vergeleken met perfusie-SPECT verdient naar mening van de werkgroep FDG-PET de voorkeur boven perfusie-SPECT. Wat betreft kosten zijn beide onderzoeken vergelijkbaar. De kosten van FDG-PET en perfusie-SPECT liggen gemiddeld hoger dan van structurele beeldvorming.
- 10 De beschreven studies zijn hoofdzakelijk in zeer geselecteerde populaties uitgevoerd. De generaliseerbaarheid naar de algemene klinische praktijk is daardoor onduidelijk.

15 In de huidige criteria voor de ziekte van Alzheimer kan de waarschijnlijkheid van de diagnose worden vergroot door biomarkers. Hierbij worden amyloïd tracer PET en FDG-PET genoemd (McKhann, 2011). Afwijkingen bij dopaminetransporter imaging met FP-CIT SPECT geldt als ondersteunend criterium voor de diagnose DLB en kan zodoende samen met één kernsymptoom leiden tot de diagnose waarschijnlijke DLB (McKeith, 2005). Bij de criteria voor FTD moeten of atrofie op structurele beeldvorming of typische afwijkingen op PET- of SPECT-onderzoek worden

20 aangetoond voor de diagnose waarschijnlijke FTD (Rascovsky, 2011).

Sinds 2004 is het mogelijk om amyloïdstapeling tijdens het leven in beeld te brengen met behulp van PET. Het eerste radioligand hiervoor was [11C] PIB, dat gezien de korte halfwaardetijd van 11C alleen maar gebruikt kan worden in centra met een eigen cyclotron (Klunk, 2004). In een review van alle op dat moment gepubliceerde PIB-PET-studies was de sensitiviteit voor de ziekte van Alzheimer (klinische diagnose als goudstandaard) versus cognitief normale personen 96% en de specificiteit 76% (Klunk, 2011). Er zijn onvoldoende gegevens om de waarde in de differentiaal diagnostiek met andere oorzaken van dementie te kunnen beoordelen. Momenteel zijn er meerdere 18F-gelabelde amyloïdtracers ontwikkeld die in alle instituten met een PET-camera toepasbaar zijn, zoals Amyvid (Florbetapir), NeuraCeq (Florbetaben) en Vizamyl (Flutemetamol). Deze zijn momenteel nog niet geregistreerd in Nederland. Beide amyloïdtracers zijn goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA). Amyloïd-imaging kan een rol gaan spelen bij patiënten met cognitieve stoornissen waarbij gedacht wordt aan de ziekte van Alzheimer maar waar deze diagnose klinisch onvoldoende zeker is. Recent zijn door de Alzheimer's Association en de Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging criteria gedefinieerd voor het op de juiste wijze inzetten van amyloïd imaging in de diagnostiek van cognitieve stoornissen (Johnson, et al., 2013). Het gaat dan om patiënten bij wie de ziekte van Alzheimer nog onvoldoende zeker wordt geacht en waarbij aantonen van amyloid pathologie het beleid beïnvloedt. De diagnostische twijfel kan gelden voor bijvoorbeeld patiënten met een

jonge beginleeftijd van de ziekte, atypische klinische verschijnselen of aanwijzingen voor gemengde etiologie.

5 Op dit moment is er nog geen duidelijke aanbeveling te geven over het in vivo aantonen van amyloid met behulp van PET. Mogelijk kan dit van waarde zijn in geselecteerde casuïstiek waarbij het aantonen van Alzheimerpathologie als belangrijk wordt ingeschat.

Aanbevelingen

10	FDG-PET, perfusie-SPECT en FP-CIT SPECT hebben geen plaats in de routinediagnostiek bij dementie (zie stroomschema diagnostiek, tenzij als onderdeel van de diagnostische criteria voor FTD).	
	Overweeg FDG-PET bij twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer, bijvoorbeeld in verband met atypische presentatie dan wel jonge debuutleeftijd.	
	Gebruik FDG-PET onderzoek voor het kunnen vaststellen van de diagnose 'waarschijnlijk FTD' bij ontbreken van atrofie bij MRI-onderzoek.	
	Overweeg FP-CIT SPECT onderzoek indien er maar één kerncriterium voor dementie met Lewy bodies aanwezig is, en derhalve twijfel over de diagnose blijft bestaan.	

15 Literatuurlijst

- Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;26(4):627-645.
- Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, et al. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med* 2012;53(1):59-71.
- 20 Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(6):554-570.
- Durand-Martel P, Tremblay D, Brodeur C, et al. Autopsy as gold standard in FDG-PET studies in dementia. *Can J Neurol Sci* 2010;37(3):336-342.
- 25 Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(Pt 10):2616-2635.
- Gilman S, Koeppe RA, Little R, et al. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Exp Neurol* 2005;191 Suppl 1:S95-S103.
- 30 Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2003.
- Klunk WE. Amyloid imaging as a biomarker for cerebral beta-amyloidosis and risk prediction for Alzheimer dementia. *Neurobiol Aging* 2011;32 Suppl 1:S20-36.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55(3):306-319.
- 35 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-1872.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-269.
- 40 Morinaga A, Ono K, Ikeda T, et al. A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(4):285-292.
- Papathanasiou ND, Boutsidiadis A, Dickson J, et al. Diagnostic accuracy of (1)(2)(3)I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(3):225-229.
- 45 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(Pt 9):2456-2477.

Evidence tabellen
Systematic reviews

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
Bohnen 2012	<p>Review (2000 – now) on the effectiveness and safety of ¹⁸F-FDG PET in the assessment of dementia, in particular suspected AD.</p> <p>Studies included (n=11):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cross-sectional case-control studies (n=5); • Cohort Studies with Clinical Diagnosis of AD Based on Longitudinal Assessment (n=2); • Postmortem diagnosis (n=4). 	<p>Inclusion criteria: not well described</p> <p>Studies included:</p> <p>Cohort Studies: <i>Dobert et al., 2005):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Longitudinal clinical diagnosis; prospective cohort study in primary care–like setting; <p><i>Panegyres et al., 2009):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Longitudinal clinical diagnosis with average clinical follow-up of 5–6 y; prospective cohort study of ¹⁸F-FDG PET diagnostic utility in primary care setting <p>Studies with Postmortem diagnosis: <i>Silverman et al., 2001:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Multicentric, PET to autopsy : 2,9 yrs average, PET : axial and coronal, Pathology : Varied, unspecified <p><i>Jagust et al., 2007</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrospective, monocentric; PET to autopsy: 3,6 yrs average; PET : axial, sagittal and coronal; Pathology: CERAD and NIA-Reagan <p><i>Minoshima et al., 2001</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrospective, monocentric; PET to autopsy : 3,2 yrs average; PET : 3D-SSP, Z score for visual cortex; Pathology : Khachaturian, Lewy bodies <p><i>Foster et al., 2007</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrospective, monocentric; PET to autopsy : N/A; PET : transaxial and SSP; Pathology : NIA-Reagan, FTL D unspecified 	<p>Not discussed in article or supplemental data</p> <p><u>Search:</u> NA</p> <p><u>Selection:</u> NA</p> <p><u>Quality assessment of individual studies:</u> NA</p>	<p>Case-control studies: The pooled diagnostic summary (n=5 studies) revealed an overall diagnostic accuracy of 93% for differentiating AD subjects from healthy subjects, with sensitivity of 96% and specificity of 90% (all 5 studies met AAN level III diagnostic evidence).</p> <p>Cohort Studies: <i>Dobert et al., 2005:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pure AD: sensitivity 44%, specificity 83%; • mixed AD and vascular dementia: sensitivity 71%, specificity 78%; • Pure or mixed vs absence of AD: sensitivity 91.7%, specificity 88.9%. <p><i>Panegyres et al., 2009:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of AD, ¹⁸F-FDG PET sensitivity 78% , specificity 81% • Differential diagnosis of other dementias, incl. FTD, ¹⁸F-FDG PET specificity>95%. <p>Studies with Postmortem diagnosis: <i>Silverman et al., 2001:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AD vs. other causes of dementia: sensitivity 94% (95% CI, 89%–99%), specificity 73% (95% CI, 60%–87%); • Subject of patients mild AD at time of PET: sensitivity (95%), specificity (71%), overall diagnostic accuracy (89%). <p><i>Jagust et al., 2007</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • For diagnosing AD, accuracy of ¹⁸F-FDG PET (sensitivity, 84%; specificity, 74%) was better than that of initial clinical evaluation (sensitivity, 76%; specificity, 58%). ¹⁸F-FDG PET (78%) also had better NPV than did initial clinical evaluation (65%). <p><i>Minoshima et al., 2001</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ¹⁸F-FDG PET can distinguish AD from DLB with 90% sensitivity and 80% specificity. <p><i>Foster et al., 2007</i></p> <p>¹⁸F-FDG PET is significantly more accurate in distinguishing FTD from AD than clinical methods. For AD diagnosis compared with FTD,</p>

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
				<p>sensitivity was 96.7% and specificity was 85.7%.</p> <p>Other outcomes: Pooled Differential Diagnosis of AD vs. Other Dementias: sensitivity 87%, specificity 81%, accuracy 85%. (n=5 studies)</p>
Durand-Martel 2010	Review of evidence-based on the diagnostic accuracy of brain FDG-PET in dementia with cerebral autopsy as gold standard	<p>Inclusion criteria: Presence and correlation of FDG-PET imaging and cerebral autopsy for the same patient(s).</p> <p>Exclusion: not English or French, animal researches, no FDG as a tracer for PET, studied only mild cognitive impairment (MCI) or used clinical diagnosis, genetic testing or histopathological data from a brain biopsy as gold standard.</p> <p>Overlap with Bohnen 2012. Only describing additional studies.</p> <p><i>Hoffman et al., 2000</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospective, monocentric; PET to autopsy: 2,1 yrs average; PET: transaxial; Pathology: CERAD 	<p><u>Search:</u> Medline and Pubmed: till June 24th 2009. Pubmed: 43 articles meeting inclusion criteria, Medline: no additional. 4 articles included through references. Total: 47 articles.</p> <p><u>Selection:</u> Only 5 studies with 20 or more patients included.</p> <p><u>Quality assessment of individual studies:</u> NA</p>	<p>Overlap with Bohnen 2012! Only describing additional studies. <i>Hoffman et al., 2000</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ac for AD only : 81,8% • Se for AD only : 92,9% • Sp for AD only : 62,5% • Ac for AD + other pathology : 81,8% • Se for AD + other pathology : 87,5% • Sp for AD + other pathology : 66,7% <p>Limitations and considerations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Only two out of five studies analysed effect of combining FDG-PET with clinical evaluation; • No study evaluated prospectively the accuracy of FDG-PET for differentiating the various dementia subtypes; • In Jagust and Foster et al the clinical and pathological diagnoses were also dichotomized in the evaluations of the adjunctive effect of PET on diagnostic accuracy, limiting the application of the results to our clinical practice. <p>Overall conclusion The studies found show good accuracy and sensitivity for Alzheimer's disease pathology, including in the early clinical stages when it is the most clinically valuable.</p>
Papathanasiou, 2011	Systematic meta-analysis on the diagnostic accuracy of presynaptic dopaminergic imaging with ¹²³ I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies (DLB).		<p><u>Search:</u> Pubmed search updated until august 2011, only English.</p> <p>Keywords: "dementia with Lewy bodies", "ioflupane", "FP-CIT", "DaTSCAN", and "dopaminergic imaging"</p> <p><u>Study Selection:</u> <i>Inclusion criteria:</i> - uncertain cases in which DaTSCAN was performed to</p>	<p>The number of true positives, false negatives, true negatives, and false positives was extracted from every individual study. Diagnostic odds ratios (DORs) of the included individual studies were calculated. Fixed-effects Mantel-Haenszel model was applied to calculate overall pooled weighted DOR. Finally, hierarchical logistic regression models for meta-analysis of diagnostic test accuracy was applied.</p>

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
			<p>define a diagnosis of DLB versus non-DLB dementia and</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients with an already established diagnosis of DLB, non-DLB dementia or normalcy, against which the diagnostic accuracy of DaTSCAN was tested. <p><i>Exclusion criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population <10 - another tracer or modality used next to DaTSCAN - DLB versus other causes of nigrostriatal degenerative dementias - the number of true positives, false negatives, true negatives, and false positives against the study's reference standard could not be extracted from the individual study; - overlap of cases with a cohort already included in the meta analysis <p>Initially 21 studies selected, 17 excluded based on exclusion criteria. 4 studies suitable for meta-analysis (N total: 419)</p>	<p>Main outcome:</p> <p>Estimated pooled sensitivity of DaTSCAN in differentiating DLB versus no DLB was 86.5% [95% Confidence Intervals (CI): 72e94.1%], the specificity was 93.6% (95% CI: 88.5e96.6%), and the DOR was 94.2 (95% CI: 25.7e345).</p> <p>The Mantel-Haenszel estimate of overall DOR was calculated at 48.95 (95% CI: 26.16e91.59). There was some heterogeneity among studies (I² ¼ 45%), but this was not found statistically significant (c2 test for heterogeneity p value ¼ 0.142). Funnel plot analysis showed no significant bias.</p> <p>Overall conclusion:</p> <p>Results showed a high diagnostic accuracy of DaTSCAN in DLB diagnosis, especially in terms of specificity, but small number of studies.</p>
Bloudek, 2011	Systematic review and meta-analysis to estimate the SN and SP of AD diagnostic strategies clinical guidelines, MRI, CT, SPECT, FDG-PET, and CFS analysis of Ttau, Ptau, and Aβ ₁₋₄₂ .	<p>Clinical guidelines</p> <p>8 studies, primarily the NINCDS-ADRDA guidelines.</p> <p>MRI</p> <p>26 studies</p> <p>CT</p> <p>6 studies</p> <p>FDG-PET</p> <p>27 studies</p> <p>SPECT</p> <p>19 studies</p> <p>CSF biomarker Aβ₁₋₄₂</p> <p>20 studies</p> <p>CSF Ttau</p> <p>30 studies</p> <p>CSF Ptau</p> <p>24 studies</p> <p>In addition 6 studies evaluated Ptau for differentiating AD from MCI</p>	<p><u>Search:</u></p> <p>Medline, English, between 1990 and March 2010 using MeSH terms “Alzheimer Disease/diagnosis” [Mesh] AND “Sensitivity and Specificity” [Mesh] AND (imaging OR biomarkers) and (“Dementia/diagnosis” [Mesh] AND “Biological Markers/cerebrospinal fluid” [Mesh]) OR “Dementia/diagnosis” [Mesh]) AND “Alzheimer Disease/radionuclide imaging” [Mesh].</p> <p><u>Selection</u></p> <p>1840 unique studies, of which 97 were relevant and contributed data to the final analysis.</p> <p><u>Quality assessment of individual studies:</u></p> <p>Not performed</p>	<p>Clinical guidelines</p> <p>SN 79% (95%CI 69% to 87%) SP 73% (95%CI 63% to 81%)</p> <p>MRI</p> <p>SN 83% (95%CI 79% to 87%) SP 85% (95%CI 80% to 89%) AUROC highest among non demented controls (0.93 compared to 0.86 and 0.90 for dementia including and excluding MCI, respectively)</p> <p>CT</p> <p>SN 80% (95%CI 68% to 88%) SP 87% (95%CI 78% to 93%)</p> <p>FDG-PET</p> <p>SN 91%(95%CI 86% to 94%) SP 86% (95%CI 79% to 91%)</p> <p>SPECT</p> <p>SN 79% (95% CI 72% to 85%) SP 84% (95% CI 78% to 88%)</p> <p>CSF biomarker Aβ₁₋₄₂</p> <p>SN 76% (95%CI 72% to 80%)</p>

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
		<p>Combination of CSF biomarker Aβ₁₋₄₂ and tau 12 studies</p>		<p>SP 77% (95%CI 72% to 82%)</p> <p>CSF T-Tau SN 79% (95%CI 75% to 83%) SP 85% (95%CI 81% to 89%)</p> <p>CSF P-Tau SN 78% (95% CI 73% to 83%) SP 81% (95% CI 76% to 85%)</p> <p>Differentiating AD from MCI: SN 73% (95%CI 54% to 86%) SP 69% (95%CI 53% to 82%) AUROC 0.77 I² = 95 95% CI 91 to 99</p> <p>Combination of CSF biomarker Aβ₁₋₄₂ and Ttau SN 80% (95%CI 72% to 85%) SP 76% (95%CI 57% to 88%)</p>
Dougall, 2004	<p>Systematic Review and meta analysis of the Diagnostic Accuracy of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in Dementia</p> <p>Funding: the Gordon Small Charitable Trust and the European Commission (Grant BMH4 98 3130) and Socrates/Erasmus Scheme</p>	<p>Exclusion criteria applied to all potentially relevant primary studies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Not a ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT examination 2. No Alzheimer disease patients examined 3. Not an original patient study (e.g., narrative review) 4. Not peer reviewed (e.g., conference proceedings) 5. Studies with subject groups of 5 or less or total subjects of 10 or less across groups 6. No extractable data for true/false positives and negatives (e.g., no cut-off given for binary classification) 7. Overlapping patient populations between studies; details published previously 	<p><u>Search:</u> Adequate</p> <p>Articles published between 1985 and 2002 retrieved systematically from MEDLINE and EMBASE, cross-referencing with personal collections and 13 narrative reviews</p> <p><u>Selection:</u> 301 identified, 48 selected</p> <p><u>Quality assessment of individual studies:</u> Adequate</p>	<p>The pooled weighted sensitivity and specificity of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in discriminating clinically defined AD from:</p> <p>VD: Sen 71.3% (67.5%–75.2%); Spe 75.9% (70.8%–81.1%)</p> <p>FTD: Sen 71.5% (66.3%–76.7%); Spe 78.2% (71.2%–85.2%)</p> <p>(Non-Dementia) Patient Comparison Groups: Sen 65.7% (62.2%–69.3%) Spe 79.1% (75.1%–83.1%)</p> <p>Normal Comparison Groups Sen 77.1% (74.5%–79.7%) Spe 89.0% (86.7%–91.4%)</p>

Diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Gilman, 2005	<p>Prospective clinical evaluation comparing the utility of PET with [¹⁸F]FDG to examine cerebral metabolic profiles with neuropsychological testing and with evaluation of motor function by a family member in patients with AD and DLB.</p> <p>Country: US</p> <p>Funding: Supported in part by NIH grants P50 AG08671 from the National Institute of Aging and P01 NS15655 from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke.</p>	<p>N=64 (AD=25; DLB=20; Control=19)</p> <p>DLB and AD patients with established diagnoses by currently accepted clinical criteria. The two groups had equivalent levels of dementia and were well-matched in age and duration of disease.</p> <p>No difference between patient groups for MMSE, confrontational naming, or verbal learning.</p> <p>AD group contained a higher ratio of females to males than the DLB group (P=0.003).</p>	<p>¹⁸F-FDG PET scanning</p> <p>Scans were performed 30–50 min after intravenous injection of 8 mCi of ¹⁸F-FDG.</p>	<p>1) Neuropsychological testing 2) evaluation of motor function by a family member</p>		<p>PET data ICMRglc values</p> <ul style="list-style-type: none"> -AD&DLB <control groups -DLB<AD (p<0.05) <p>Pairwise comparisons between normal control, AD and DLB groups for Brodmann areas 17, 18, and 19 revealed lower values in DLB than AD and lower values in AD than normal controls, with significant differences between all groups (P<0.001 for areas 17 and 18, P≤ 0.02 for area 19 for all comparisons).</p> <p>Neuropsychological results MMSE, confrontational naming, or verbal learning: no sign. Diff</p> <p>verbal fluency: DLB more impaired than AD (p=0.04)</p> <p>Verbal delayed recall: AD more impaired than DLB (p=0.04)</p> <p>Motor coordination difficulties: DLB more difficulties than AD (p=0.001)</p>	<p>The results demonstrate a similar profile of cerebral hypometabolism in the two patient groups except in the visual cortex, where the DLB group shows markedly lower ICMRglc than the AD group.</p> <p>The relatively lower significance levels of the neuropsychological measures in comparison to the PET and motor rating findings may be partly accounted for by the fact that not all patients completed neuropsychological testing, resulting in smaller power to detect differences.</p> <p>On three patients (one in DLB group and two in AD group) autopsy verification of diagnosis was performed.</p> <p>In the course of this investigation, the PET scanner was replaced.</p>
Morinaga, 2010	<p>A systematic comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDGPET and CSF biomarkers in detecting AD and to examine their value for clinical practice in a memory clinic.</p> <p>Country: Japan</p>	<p>207 patients diagnosed with probable AD according to NINDAS-ADRDA criteria. Severity was evaluated using CDR and MMSE.</p> <p>Exclusion criteria: Age-Related White Matter Change Rating Scale ≥30</p>	<p>MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and Cerebrospinal Fluid Biomarkers</p> <p><i>Cut-off point(s):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • MRI: MTA-score ≥2 • CBF-SPECT: perfusion reduction in the parietotemporal lobe and/or posterior cingulate gyrus and relative sparing of the CBF in the sensorimotor cortex, 	<p>No reference testing since patients were tested at all four diagnostic tests.</p> <p>Based on positive or negative results for 1 diagnostic tool, percentages of positive findings with the other tools were analyzed</p> <p>The Cochran-Armitage trend test was used to</p>	<p>No significant differences in the positive percentages for AD were found with these tools between women and men.</p>	<p>Primary outcome measures: <i>CDR 0.5:</i> At the stage of CDR 0.5 positive SSF biomarker: 90%(87.5% for p-tau and 86.7% for t-tau), positive MRI: 65.5%</p> <p><i>CDR 1:</i> At the stage of CDR 1, FDG-PET (96.7%) and CSF biomarkers (95.5%) showed high sensitivity, but MRI (76.4%) and CBF-SPECT (79.6%) did not.</p> <p><i>CDR 2:</i></p>	<p>No reference testing or control group: the diagnosis of AD was based on clinical and not pathological findings.</p> <p>Only one clinic: possible risk for selection bias</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>N=207 30 patients at CDR 0.5, 144 at CDR 1 and 33 at CDR 2;</p>	<p>occipital cortex and cerebellum</p> <ul style="list-style-type: none"> • FDG-PET: reduction in the metabolism in the parietotemporal lobe and/or posterior cingulate gyrus and relative sparing of the metabolism in the sensorimotor cortex, occipital cortex and cerebellum • CFB: abnormalities of CSF amyloid β-protein 1–42 (490pg/ml), total tau (202 pg/ml) and phosphorylated tau (49 pg/ml) 	<p>determine whether the severity of AD evaluated by CDR correlated with the positive percentages of each tool, and Fisher's exact test was applied to determine whether there was any difference in positive results with these diagnostic tools between women and men. The significance level was set at $p < 0.05$.</p>		<p>all diagnostic tools displayed high positive percentages.</p> <p>CDR scale showed a positive correlation with the positive rates of MRI ($p=0.010$), FDG-PET ($p=0.003$) and CSF-p-tau/Aβ42 ($p=0.035$), indicating the increase in diagnostic sensitivity of these tools in association with the increase in disease severity.</p> <p><i>Cross-table comparing:</i> The MRI-positive AD patients presented with high positive percentages for CSF biomarkers (94.0%) and FDG-PET (97.0%). On the other hand, the MRI-negative AD patients showed high positive percentage only for CSF biomarkers (96.3%).</p> <p>Conclusion: The diagnosis of AD was most often supported by CSF biomarkers and FDG-PET at the early stage of dementia (CDR 1) and by CSF biomarkers at the earlier stage (CDR 0.5).</p>	

Hoofdstuk 4 Behandeling

Algemene inleiding

5 De behandeling van patiënten met dementie begint na het zorgvuldig uitleggen van de uitkomsten van het diagnostisch onderzoek en het meedelen van de diagnose. Deze 'diagnostische disclosure' kan in de regel het beste plaatsvinden volgens het model van het slechtnieuwsgesprek (Derksen, 2006). Dit wil zeggen dat na het meedelen van de diagnose, ruimte wordt gegeven voor een eerste reactie, het delen van de emoties, en dat vervolgens het beste uitleg kan worden gegeven van de betekenis van deze diagnose en een eerste begeleidingsadvies kan worden gegeven. De patiënt en/of naaste hebben vaak veel vragen en meer informatie is wenselijk. Deze informatie kan deels worden aangeboden via de website van Alzheimer Nederland (www.alzheimer-nederland.nl) of via lokale activiteiten van Alzheimer Nederland (Alzheimer cafés). Een vervolg afspraak is noodzakelijk om de behandeling te bespreken en op te starten.

De totale behandeling bij dementie bestaat uit een behandel- en begeleidingsplan ('zorgplan') dat periodiek dient te worden geëvalueerd en bijgesteld. De Zorgstandaard Dementie (zie elders) biedt een goed overzicht van wat in de verschillende stadia en voor de verschillende problemen aangeboden kan worden. Casemanagement of zorgtrajectbegeleiding, door welke professional dan ook geboden, maakt hier vaak ook deel van uit (zie elders in de richtlijn).

Een zorgplan dementie kan zowel in de eerste als tweede lijn worden opgesteld en uitgevoerd. Uit een gerandomiseerd onderzoek werd geen verschil in kwaliteit van leven van de patiënt of naaste gevonden, noch in de kosten of andere relevante secundaire eindpunten, bij vergelijking van behandeling door de huisarts met die van de geheugenpolikliniek, nadat in een geheugenpoli de diagnose eerst was gesteld (Meeuwssen, 2012). De voorkeur van de patiënt kan en mag hierbij dus de doorslag geven. Bijzondere vormen van dementie (bijvoorbeeld frontotemporale dementie en dementie met Lewy bodies) werden van de studie uitgezonderd en kunnen waarschijnlijk, vanwege de grotere klinische ervaring hiermee, beter vanuit gespecialiseerde centra worden begeleid. Bijzondere onderdelen van het behandel- en zorgplan betreffen het eventueel opstellen van een wilsverklaring, het advies inzake rijgeschiktheid en de inschatting van beslisvaardigheid bij moeilijke en belangrijke besluitvorming. Een behandelaar die de adviesrol hierin opneemt dient er vanzelfsprekend voldoende ervaring mee te hebben. Hier zijn aparte secties aan gewijd in de richtlijn.

De behandeling in engere zin kan bestaan uit het voorschrijven van geneesmiddelen, het starten van psychosociale interventies, of uit andere vormen van behandeling (bij voorbeeld een medicatie review of aangepaste behandeling van andere bijdragende ziekten).

40 Er is op dit moment nog geen genezende medicatie beschikbaar voor welke neurodegeneratieve vorm van dementie dan ook. In volgende secties worden de geregistreerde geneesmiddelen besproken, met een relevante update ten opzichte van de eerdere Richtlijn Dementie.

De psychosociale interventies (bijvoorbeeld ergotherapie) kennen een wisselende onderbouwing met wetenschappelijk bewijs. Deze maken voor het eerst deel uit van de richtlijn. In zijn algemeenheid kan gesteld worden dat deze interventies moeilijker onderzoekbaar zijn. De klassieke onderzoeksopzet van de dubbelblind gerandomiseerde trial, die de goud standaard voor werkzaamheid is bij geneesmiddelen studies, is meestal niet bruikbaar omdat blinding van een psychosociale interventie vaak onmogelijk is. Gecontroleerde en gerandomiseerde studies zijn echter wel mogelijk en ook noodzakelijk, omdat het placebo-effect vooral in het

begin van een nieuwe behandeling groot is (Hawthorne effect). In de richtlijnsecties over de psychosociale en overige interventies is het wetenschappelijk bewijs zo goed mogelijk gewogen volgens het wetenschappelijke criterium dat er reproduceerbare positieve resultaten dienen te zijn (overeenkomstig de GRADE-systematiek). Voor veel uitkomstmaten is nog niet goed
5 onderbouwd wanneer sprake is van een klinisch relevant verschil. Hier dient bij interpretatie en toepassing van de richtlijn rekening mee te worden gehouden. De clinicus die deze richtlijn gebruikt zal hierbij zijn eigen weging en ervaring, samen met de voorkeuren en doelen van de patiënt en mantelzorger voor moeten gebruiken. De strategie van evidence based medicine biedt hiervoor eventueel handreikingen (bijvoorbeeld via het operationaliseren en het
10 individualiseren van de 'likelihood of being helped versus being harmed'). De ambitie van de richtlijn werkgroep is om de onderdelen van de richtlijn periodiek te herzien, met name wanneer er klinisch relevante behandel- en begeleidingsopties bijkomen.

In deze richtlijn spreken we consequent van 'neuropsychiatrische symptomen' waar we doelen op alle gedragsveranderingen bij dementie. Dit vinden we neutraler en minder stigmatiserend
15 dan 'gedragsproblemen' of 'probleemgedrag'. Wel verwijzen we voor de behandeling en begeleiding ook graag naar de richtlijn 'probleemgedrag' van Verenso (Verenso, 2008), en handreiking probleemgedrag van NIP, sectie ouderenpsychologen (Nederlands Instituut van Psychologen, 2009).

20

Literatuur

- Derksen E, Vernooij-Dassen M, Gillissen F, et al. Impact of diagnostic disclosure in dementia on patients and carers: qualitative case series analysis. *Aging Ment Health* 2006;10:525-31.
- 25 Meeuwssen E, Melis RJ, Van Der Aa GC, et al. Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e3086.
- Nederlands Instituut van Psychologen. Handreiking Psychologische hulpverlening bij gedragsproblemen bij dementie. Amsterdam, 2009
- Verenso. Richtlijn Probleemgedrag. Utrecht, 2012

4.1 Behandeling met neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen

Uitgangsvraag:

5 Welke neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen zijn bewezen effectief voor de symptomatische behandeling van dementie?

Inleiding

10 Ondanks uitgebreide onderzoeksinspanningen zijn er geen nieuwe geneesmiddelen beschikbaar gekomen sinds de vorige richtlijn uit 2005. Doel van deze uitgangsvraag is om te onderzoeken wat het wetenschappelijke bewijs is voor effectiviteit van medicatie bij patiënten met dementie. Ten eerste is er gekeken naar middelen die primair geïndiceerd zijn voor symptomatische behandeling van dementie. Dit zijn neurotransmitter-modulerende medicijnen. De cholinesteraseremmers (CER) rivastigmine, galantamine en donepezil verbeteren de cholinerge transmissie door vertraging van afbraak van acetylcholine. De N-methyl-D-aspartaatantagonist memantine blokkeert het effect van pathologisch verhoogde tonische concentraties van glutamaat.

15 Het hoofdstuk gaat niet in op preventieve medicamenteuze interventies, bijvoorbeeld ter verlaging van het cerebrovasculaire risico, maar verwijst hiervoor naar de relevante andere richtlijnen (onder andere de Richtlijnen Hartfalen, Hypertensie, Diabetes en Cardiovasculair risicomangement). Zie hiervoor www.kwaliteitskoepel.nl.

Zoeken en selecteren

25 Ten opzichte van de Richtlijn Dementie uit 2005 is er nieuwe informatie wat betreft het gebruik van cholinesteraseremmers bij ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, bij dementie bij de ziekte van Parkinson en zijn er gegevens beschikbaar over langere follow-up. Sinds 2005 is memantine onderzocht voor andere indicaties, zoals lichte tot matige ziekte van Alzheimer, dementie met Lewy bodies, dementie bij de ziekte van Parkinson, frontotemporale dementie en agitatie bij de ziekte van Alzheimer.

30 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag én de uitgangsvraag over medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen is gebruik gemaakt van resultaten uit de Scoping review Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor patiënten met dementie uitgevoerd door het Dutch Cochrane Centre (Langendam, 2011) en de NICE richtlijn van 2011 (NICE, 2011). Dit is aangevuld met een gezamenlijke literatuursearch naar RCT's vanaf september 2011 voor beide uitgangsvragen.

Relevante uitkomstmaten

40 Er is gekeken naar primaire en secundaire uitkomstmaten zoals cognitief functioneren (bijvoorbeeld gemeten met Alzheimer Disease Cognitive Assessment Scale, de ADAS-COG), algemeen dagelijks functioneren (bijvoorbeeld gemeten met de Clinical Dementia rating, de CDR, neuropsychiatrische symptomen (bijvoorbeeld gemeten met de Neuropsychiatric Inventory, de NPI, belasting van mantelzorg en/of moment van permanente opname in verpleeghuis (bijvoorbeeld gemeten met de mantelzorger belasting schaal van Zarit) en kwaliteit van leven (bijvoorbeeld gemeten met de Quality of Life scale in Alzheimer Disease, de QOL-AD).

45 De werkgroep achtte cognitief functioneren, algemeen dagelijks functioneren en neuropsychiatrische symptomen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten, en moment

van permanente opname in verpleeghuis en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

5

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar RCT's en systematische reviews verschenen vanaf 2009. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 5. De literatuurzoekactie leverde 380 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 55 studies voorgeselecteerd, waarvan 27 over neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen en 18 over antipsychotica, antidepressiva en anticonvulsiva. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 32 studies geëxcludeerd en 23 studies definitief geselecteerd, waarvan 12 over neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen en 11 over antipsychotica, antidepressiva en anticonvulsiva. Sinds het uitvoeren van de search en de ontwikkeling van de richtlijn zijn nog een aantal belangrijke studies gepubliceerd. Hierdoor zijn vijf studies toegevoegd, waardoor het totaal aantal geselecteerd studies 28 betreft.

4.2.1 Cholinesteraseremmers

20 **Samenvatting van de literatuur**

Uitkomstmaat: effectiviteit

Ziekte van Alzheimer

De Scoping Review (Langendam, 2011) baseert zich met name op de Cochrane review van Birks (2006) en concludeert dat er voor de ziekte van Alzheimer zowel donepezil als rivastigmine als galantamine werkzaam zijn. In de conclusies van de reviews wordt vermeld dat er enig bewijs is voor de effectiviteit van het onderzochte middel op de cognitie, maar dat de effecten meestal klein zijn.

De NICE-richtlijn deed een systematische review van studies die cholinesteraseremmers onderzochten bij patiënten met lichte tot matig ernstige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer (MMSE 10 tot 26). Op basis van gepoolde uitkomsten op de ADAS-cog wordt voor alle drie de cholinesteraseremmers een significant gunstig effect gezien ten opzichte van placebo. Dit effect op de cognitieve functies is respectievelijk voor donepezil na 24 weken een WMD (gewogen gemiddeld verschil) van -2.90 (95% BI -3.61 tot -2.18 , $p < 0.001$), voor galantamine na 21 tot 26 weken een WMD van -2.96 (95% BI -3.41 tot -2.51 , $p < 0.001$) en voor rivastigmine na 24 tot 26 weken een WMD van -2.46 (95% BI -3.37 tot -1.56 , $p < 0.001$). Voor rivastigmine is er een dosisafhankelijk effect. De MMSE werd ook als uitkomstmaat gebruikt voor donepezil en rivastigmine en voor beide middelen werd op deze schaal een gunstig effect gezien na 24 tot 26 weken, respectievelijk WMD = 1.21 (95% BI 0.84 tot 1.57 , $p < 0.001$) en WMD = 1.02 (95% BI 0.63 tot 1.41 , $p < 0.001$).

Op functionele uitkomstmaten werden ook bij alle drie de middelen significante verschillen gevonden ten opzichte van placebo. Er werden verschillende schalen gebruikt voor het meten van dagelijks functioneren. Voor donepezil waren de data te heterogeen om een kwantitatieve analyse te kunnen doen. Gepoolde data van de ADCS-ADL en de DAD laten een gunstig effect zien voor galantamine na 21 tot 26 weken (respectievelijk WMD = 2.23 (95% BI 1.33 tot 3.14 , $p < 0.001$); WMD = 3.76 (95% BI 1.66 tot 5.86 , $p < 0.001$). Voor rivastigmine werden gepoolde data van de PDS gebruikt die ook weer een gunstig effect laten zien na 24 tot 26 weken (WMD = 3.10 (95% BI 1.81 tot 4.40), $p = 0.001$).

Ten aanzien van effect op gedragsproblemen wordt er op basis van de beschikbare studie voor donepezil geen effect gevonden. De data voor rivastigmine zijn te heterogeen om er een solide uitspraak over te kunnen doen. Gepoolde NPI-data laten een significant verschil zien in het voordeel van galantamine na 21 tot 26 weken behandeling (WMD = -1.46 (95% BI -2.59 tot -0.34, p=0.012)).

Globale uitkomstmaten laten ook weer significante effecten zien ten opzichte van placebo. Voor donepezil na 24 weken is dit op de CIBIC-plus schaal WMD= -0.43 (95% BI -0.55 tot -0.31, p<0.001). Voor galantamine is dit op dezelfde schaal naar 26 weken: WMD = -0.20 (95% BI -0.30 tot -0.09), p<0.001. Bij de rivastigmine studies worden tegenstrijdige resultaten gevonden. Echter na poolen van de data wordt er overall een gunstig effect gevonden op de CIBIC-plus schaal (WMD = -0.42 (95% BI -0.55 tot -0.29, p<0.001)) en de GDS (WMD = 0.20 (95% BI 0.12 tot 0.27, p<0.001)) gebaseerd op een ITT-populatie.

In de SERAD studie werd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd design gekeken naar het effect van galantamine bij Alzheimerpatiënten in een verpleeghuis (Burns 2009). Er werden 407 patiënten gerandomiseerd met een gemiddelde leeftijd van 84 jaar en een MMSE van 5 tot 12. De duur van de trial was zes maanden en er werd getitreerd tot 1dd 24mg. Primaire uitkomstmaten waren cognitie (gemeten met de SIB, 0 tot 100 punten) en ADL (gemeten met de zeven-item ADL (MDS-ADL)). Er werd een significant verschil gevonden op de SIB in het voordeel van galantamine (least square mean difference 4.36, 95% BI 1.3 tot 7.5, p=0.006). In beide groepen heeft 81% de studie volbracht. Op ADL werd geen verschil gevonden (WMD -0,41 95% BI -1.3 tot 0.5; p<0.383). Secundaire uitkomstmaten waren subschalen van de SIB en ADL: specifieke significante verbeteringen werden gevonden voor galantamine in de SIB-subschalen: geheugen (p=0.006), praxis (p=0.010), and visuospatiële vermogen (p=0.002), en in de MDS-ADL subschaal locomotie op afdeling (p=0.021). In beide groepen volbracht 81% de studie. Resultaten werden gevonden op een modified intention to treat analyse.

Voor rivastigmine is ook een pleister beschikbaar voor transdermale toediening van dit middel. In de IDEAL-studie van Winblad et al., werden een kleinere (9.6mg/dag) pleister en een grotere pleister (17.4 mg) vergeleken met capsules (2dd6mg) en placebo. Beide transdermale doseringen toonden vergelijkbare effectiviteit met de capsules ten aanzien van primaire uitkomstmaten cognitie (ADAS-cog) en Clinical Global Impression of Change, en secundaire uitkomstmaten (NPI, ADCS-ADL, MMSE, cognitieve testen). Er traden bij de kleinere pleister drie keer zo weinig gastro-intestinale bijwerkingen op ten opzichte van de grotere pleister en capsules. Het percentage patiënten wat stopte met de studie was echter in alle groepen gelijk (Langendam, 2011).

In de OPTIMA-studie werd een grotere rivastigminepleister (13.3 mg/dag, 15 cm²) vergeleken met de 9.5mg/dag (10cm²) pleister (Cummings, 2012). Deze studie werd uitgevoerd bij 567 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde MMSE 14.2 (0 tot 26), gemiddelde leeftijd 76 jaar) na een open-label behandeling met rivastigminepleisters waarin getitreerd werd tot 9.5mg/dag dosering. Patiënten die na 24 tot 48 weken achteruit gingen op de MMSE (>2 punten na vorige meting, of >3 punten ten opzichte van baseline) en functioneel (oordeel onderzoeker) werden gerandomiseerd voor 9.5 of 13.3 mg/dag. De studie werd dubbelblind uitgevoerd. Primaire uitkomstmaten waren de ADCS-ADL (0 tot 78 punten) en de ADAS-cog (0 tot 70 punten). Na 48 weken werd geen verschil gevonden op de ADAS-cog, in beide groepen was er sprake van achteruitgang. Ook wat betreft ADL gingen beide groepen achteruit, maar dit was

significant minder in de groep van de grotere pleister (-4.4 vs -6.2 pnt.) (ITT-LOCF). Bij de grotere pleister traden meer, voornamelijk gastro-intestinale, bijwerkingen op.

5 Er zijn tevens een aantal studies geïnccludeerd gericht op de effectiviteit van combinatietherapie van cholinesteraseremmers en memantine. In de DOMINO-studie werd een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerde RCT uitgevoerd met een 2X2 factorial design (Howard, 2012). Er werden 295 thuiswonende patiënten geïnccludeerd in de ITT-analyse met matige tot ernstige Alzheimerdementie (MMSE score 5 tot 13, gemiddelde leeftijd 77 jaar), die tenminste drie maanden met donepezil behandeld waren. Deelnemers werden 10 gerandomiseerd over vier groepen: continueren donepezil, staken van donepezil, toevoegen memantine aan donepezil, staken van donepezil en starten van memantine. Patiënten werden gedurende 52 weken behandeld. Primaire eindpunten waren scores op de MMSE en Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS: 0 tot 60). Secundaire uitkomsten waren score op 15 Neuropsychiatric Inventory (NPI: 0 tot 144), DEMQOL-Proxy (31 tot 134) en General Health Questionnaire 12 (GHQ-12: 0 tot 12). Alle patiënten gingen gedurende de behandelperiode achteruit op de primaire uitkomstmaten. Patiënten behandeld met donepezil scoorden in vergelijking met placebogebruikers 1.9 punten (95% BI 1.3 tot 2.5, $p < 0.001$) hoger op de MMSE en 3.0 punten (95% BI 1.8 tot 4.3, $p < 0.001$) lager op de BADLS (minder beperkingen). Patiënten 20 behandeld met memantine scoorden in vergelijking met placebogebruikers 1.2 punten (95% BI 0.6 tot 1.8, $p < 0.001$) hoger op de MMSE en 1.5 punten (95% BI 0.3 tot 2.8, $p = 0.02$) lager op BADLS. De combinatie van donepezil en memantine gaf geen significante verbetering in vergelijking met monotherapie donepezil (0.8 punten (95% BI -0.1 tot 1.6, $p = 0.07$) hoger op MMSE en 0.5 punten (95% BI -2.2 tot 1.2, $p = 0.57$) lager op BADLS). Bij patiënten behandeld met 25 de combinatie van donepezil en memantine traden minder neuropsychiatrische symptomen op in vergelijking met placebogebruikers (verschil van 5.1 punten op de NPI, CI 0.3 tot 9.8, $p = 0.006$). Deze score verschilde niet significant ($p = 0.42$) van monotherapie met memantine (- 4, CI 0.6 tot 7.4) of donepezil (- 2.3, CI -1.1 tot 5.7). Op kwaliteit van leven werd geen significant verschil gevonden tussen de verschillende groepen.

30 In 2012 werd een systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse uitgevoerd door Farrimond en collega's waarin het effect van monotherapie met cholinesteraseremmer vergeleken wordt met combinatie van memantine met cholinesteraseremmer bij patiënten met de ziekte van Alzheimer met matige tot ernstige dementie (Farrimond 2012). Ook ongepubliceerde data werden onderzocht. Er werden vijf trials gevonden. Van één studie waren onvoldoende originele 35 data beschikbaar, van één studie (Howard 2012) waren data nog niet beschikbaar. De gepoolde data van overige drie studies met in totaal 1100 patiënten met matige tot ernstige dementie (MMSE 3 tot 14) en 433 met mild tot matig ernstige dementie (MMSE 10 tot 22), tonen een klein verschil in het voordeel van de combinatie therapie op cognitie (standardised mean difference (SMD) = -0.25, CI -0.36 to -0.14, $p < 0.00001$), neuropsychiatrische symptomen (SMD = -0.17 95% 40 BI -0.32 tot -0.03, $p < 0.02$) en klinische indruk (SMD = -0.20 95% BI -0.32 tot -0.9, $p = 0.0005$) na 24 weken behandeling. Er werd geen verschil gevonden tussen de groepen op dagelijks functioneren. Bij exclusie van patiënten met een milde dementie wordt alleen op het domein cognitie een klein, statistisch significant effect gezien (SMD = -0.29 95% BI -0.45 tot -0.14, $p = 0.0002$). De effect grootte is vergelijkbaar met dat van memantine monotherapie.

45 *Vasculaire dementie*

De scoping review baseert zich op drie Cochrane reviews naar effect van cholinesteraseremmers bij vasculaire dementie. De NICE-richtlijn baseert zich op dezelfde studies. Voor rivastigmine werden geen relevante studies gevonden (Craig 2004). Bij donepezil 10mg/dag wordt op basis

van twee grote RCT's bij vasculaire dementie (MMSE 10 tot 26, leeftijd >50% ouder dan 75 jr) een effect gevonden op cognitie (ADAS-cog WMD -2.21, 95% BI -3.07 tot -1.35, $p < 0.00001$; MMSE WMD 1.08, 95% BI 0.62 tot 1.55, $P < 0.00001$), dagelijks functioneren (IADL WMD -0.85, 95% BI -1.48 tot -0.21, $P = 0.009$; ADFACS WMD -0.95, 95% BI -1.79 tot -0.11, $P = 0.03$) en globale uitkomst (CDR-SB WMD -0.46 95% BI -0.72 tot -0.20, $P = 0.0005$; geen effect op CIBIC-plus). De effecten zijn klein en de studies zijn gesponsord door farmaceutische industrie.

De review over galantamine is gebaseerd op twee studies door de fabrikant van dit middel. Een studie laat geen effect zien voor de groep met pure vasculaire dementie. De andere studie toont een gunstig effect op cognitie (ADAS-COG galantamine SD -1.8 (5.94), placebogroep 0.3 (6.32), $p < 0.001$) maar niet op dagelijks functioneren of globale uitkomstmaten. In deze studies vielen aanzienlijk meer patiënten uit in de galantamine-groep door bijwerkingen. De studies zijn alle van matige kwaliteit.

In een recente RCT is onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van donepezil bij thuiswonende vasculaire dementiepatiënten gedefinieerd volgens NINCS (Roman, 2010). Dit onderzoek betrof een internationaal, multicenter, 24 weken durende studie. In totaal werden 974 patiënten (gemiddelde leeftijd 73.0 jaar, gemiddelde MMSE 23) met mogelijke en waarschijnlijke VaD gerandomiseerd in verhouding 2:1 naar donepezil 5 mg/d of placebo. Samengestelde primaire uitkomsten waren cognitie (V-ADAS-cog) en globaal functioneren (CIBIC-plus). In de intention tot treat analyse (LOCF) werd een geringe verbetering gevonden op de V-ADAS-cog (least-squares mean difference, -1.156; 95% BI -1.98 tot 0.33, $p = 0.01$) in de behandelde groep, maar niet op de CIBIC-plus. Resultaten op de overige, secundaire uitkomstmaten waren inconsistent. Er wordt gesuggereerd dat de respons beter was bij patiënten met hippocampusatrofie, maar dit verdient nader onderzoek. De uitval in de groep patiënten die behandeld werd met donepezil was beduidend groter, 63 vs 42%.

Dementie met Lewy bodies/dementie bij de ziekte van Parkinson

De scoping review baseert zich op twee reviews, één over cholinesteraseremmers bij DLB en één over cholinesteraseremmers bij PDD die ieder maar één RCT konden includeren. NICE analyseert de DLB-trial.

McKeith et al onderzochten het effect van rivastigmine ten opzichte van placebo bij 120 DLB-patiënten die 20 weken werden behandeld. De gemiddelde leeftijd was 74 jaar, de gemiddelde MMSE was 18 en de gemiddelde dosis rivastigmine na titratie was 9,4 mg/dag. Primaire uitkomstmaten waren een subset van de NPI (NPI-4, met items hallucinaties, wanen, depressie en apathie) en een gecomputeriseerde aandachtstaak. Op de NPI-4 werd alleen een significant effect gevonden in de LOCF en de OC-analyse (verschil in score resp. 2.3/44, 95% BI -0.9 tot 5.7, $p = 0.0045$ en 3.4/44, 95% BI 0.06 tot 6.6, $p = 0.010$). De computertaak verbeterde significant in de rivastigminegroep. Bij de secundaire uitkomstmaten CGC+, NPI-10 en MSSE werd alleen op NPI-10 een significant effect gevonden wederom in de LOCF en OC-analyse (resp. 3.8/120, 95% BI 1.6 – 9.2, $p = 0.048$ en 6,4 95% BI 1,4 – 11,5, $p = 0.005$). Naar aanleiding hiervan werd geconcludeerd dat er geringe aanwijzingen zijn dat DLB-patiënten met gedragsproblemen baat hebben bij rivastigmine.

De studie van Emre is de enige trial over het effect van cholinesteraseremmers bij PDD opgenomen in de Cochrane review. In de studie werden 541 patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar, gemiddelde MMSE 19) geïncludeerd en na randomisatie gedurende 18 maanden behandeld met rivastigmine. Er wordt een significant verschil gevonden op bijna alle uitkomstmaten zoals cognitie (ADAS-Cog, WMD -2.80, 95% CI -4.26 to -1.34, $P = 0.0002$) en de dagelijks functioneren (ADCS-ADL, WMD 2.50, 95% CI 0.43 to 4.57, $P = 0.02$) in het voordeel van rivastigmine ten

opzichte van placebo. Er was echter een grotere uitval in de rivastigmine groep 27 vs 18%, vaak door bijwerkingen en de resultaten zijn op basis van LOCF-analyse.

5 In een Cochrane systematische review werd het effect van CER bij patiënten met dementie bij de
ziekte van Parkinson en DLB onderzocht (Rolinski, 2012). De review baseert zich op zes studies
waarvan vier bij PDD-patiënten, een bij PD-patiënten met cognitieve dysfunctie (zowel met als
zonder dementie) en een bij DLB-patiënten. De studies waren heterogeen ten aanzien van
10 therapie (donepezil en rivastigmine), duur van de studie (variërend van 10 tot 24 weken) en
design (cross-over en parallel-groep studies). Na poolen van data werd er ten aanzien van
cognitie een positief effect gevonden (standardised mean difference (SMD) -0.34, 95% BI -0.46
to -0.23, $P < 0.00001$). In de PPD en PDD/CIND-PD studies werd een significant effect op de MMSE
gevonden WMD resp 1.09, 95% BI 0.45-1.73, $p = 0.0008$ en 1.05, 95% BI 0.42 -1.48, $p = 0.01$), maar
15 niet bij DLB. Voor PPD werd een positief effect gezien op globaal functioneren gemeten met de
ADCS-CGIC in het voordeel van cholinesterase remmers. (WMD -0.38, 95% BI -0.56 to -0.24,
 $P < 0.0001$).

Cholinesterase remmers lijken op basis van gepoolde continue data van gedragsschalen enige
effect te hebben op het verminderen van neuropsychiatrische symptomen (SMD -0.20, 95% BI -
0.36 to -0.04, $P = 0.01$). Ten aanzien van het dagelijks functioneren valt analyse van de
20 gecombineerde data van de ADCS –ADL en de Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)-
ADL schalen uit in het voordeel van cholinesterase-remmers (SMD -0.20, 95% BI -0.38 to -0.02,
 $P = 0.03$).

Frontotemporale dementie

25 Wat betreft het gebruik van cholinesteraseremmers bij FTD is geen evidence beschreven in de
NICE richtlijn en scoping review. Ook de aanvullende literatuur search leverde geen evidence op.

Directe onderlinge vergelijkingen

Hoewel het in strikte zin buiten de PICO vraag van vergelijking met placebo’s valt, is het vanuit
30 de praktijk gezien toch goed om hier kort iets te vermelden over de beschikbare bewijslast voor
directe vergelijking tussen de beschikbare cholinesteraseremmers. Er zijn echter weinig studies
die de verschillende cholinesteraseremmers direct met elkaar vergelijken. De beschikbare
studies zijn bovendien van matige methodologische kwaliteit. De data zijn te heterogeen om te
kunnen poolen (Bond et al 2011). Een studie van Bullock (2005) vergelijkt rivastigmine en
35 donepezil tijdens een twee jaar follow-up periode waarbij er in de ITT-analyse een gunstiger
effect wordt gezien bij rivastigmine op globale uitkomst (verschil van 0.1 punt op de Global
Deterioration Scale, $p < 0.05$) en functioneren (verschil van twee punten op de ADSC-ADL,
 $p < 0.05$), maar er wordt geen verschil gevonden op cognitie. Voor de thans beschikbare drie
cholinesterase remmers (galantamine, rivastigmine en donepezil) is dus geen hard bewijs
40 beschikbaar voor onderlinge verschillen in effectiviteit.

Uitkomstmaat: bijwerkingen

Er is beperkt onderzoek gedaan naar schadelijke effecten van dementiemedicatie. Door grote
45 verschillen in de wijze van rapporteren wordt de vergelijkbaarheid van bijwerkingen tussen
studies bemoeilijkt. De rapportage van mortaliteit en ernstige bijwerkingen door
cholinesteraseremmers bij dementie werd onderzocht in een systematische review (27 RCT’s).
Negen RCT’s beschreven de methode waarmee mogelijk schadelijke effecten waren bestudeerd.

Slechts vier RCT's onderzochten ernstige bijwerkingen volgens de geldende richtlijnen. Een conclusie over mortaliteit was niet mogelijk.

Rivastigmine

5 In een Cochrane review (negen RCT's; n = 4775) wordt geconcludeerd dat rivastigmine ten opzichte van placebo betere resultaten geeft met betrekking tot cognitief functioneren en dagelijks functioneren bij de behandeling van licht tot matig ernstige ziekte van Alzheimer. In onderzoeken met rivastigmine kwamen bijwerkingen voor bij 51% tot 91% van de patiënten in de behandelgroepen versus 46% tot 76% in controlegroepen. Aan het eind van de instelperiode
10 (12 weken) waren er tussen de lage dosering (1 tot 4 mg/dag) en placebo geen significante verschillen in aantallen patiënten met tenminste één bijwerking. Bij patiënten met een dosering van 6 tot 12 mg/dag was ten opzichte van placebo wel sprake van een significant groter aantal bijwerkingen (na 12 en 26 weken resp. OR 3,0 en 2,4). Eenzelfde patroon werd gevonden voor tenminste één ernstige bijwerking, dat wil zeggen er werd geen verschil gevonden tussen een
15 dosering van 1 tot 4 mg/dag en placebo, maar wel voor 6 tot 12 mg/dag en placebo (na 12 weken OR 1,9). De meest gerapporteerde bijwerkingen van rivastigmine (>5%) waren gastro-intestinaal van aard (misselijkheid, braken, diarree, anorexie en buikpijn). Andere veel gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn, duizeligheid en syncope. Bijwerkingen die reden waren voor uitval kwamen vanaf een dosering van 6 tot 12 mg/dag significant vaker voor dan bij
20 placebo (OR 2,7).

In de IDEAL-study (n = 1195) werden transdermale pleisters met twee verschillende doseringen rivastigmine (17,4 mg/dag; 20 cm² en 9,6 mg/dag; 10 cm²) vergeleken met orale behandeling van 12 mg/dag en placebo (Langendam, 2011). De pleister met een afgifte van 9,6 mg/dag bleek
25 even effectief op de ADAS-cog schaal als de orale behandeling, maar gaf minder bijwerkingen, terwijl de pleister met een afgifte van 17,4 mg/dag niet duidelijk effectiever was, maar wel meer bijwerkingen gaf dan de pleister met afgifte van 9,6 mg/dag en de orale dosering van 12 mg/dag. Het bijwerkingenprofiel van de pleister was sterk vergelijkbaar met de orale behandeling, maar de pleister met een afgifte van 9,6 mg/dag leidde tot significant minder misselijkheid, braken, gewichtsverlies en duizeligheid. De pleister met dosering van 17,4 mg/dag is in Nederland niet verkrijgbaar.
30

In een review over rivastigminepleisters worden ook de dermatologische bijwerkingen van de verschillende pleisters beschreven. De kleinste pleister (4,6 mg/dag, 5 cm²) gaf in 98,2% van de
35 gevallen geen of slechts lichte huidreacties, terwijl dit bij de pleister met afgifte van 9,6 mg/dag (10 cm²) in 89,6% van de gevallen werd gerapporteerd. De meeste huidreacties ontstonden na een behandeling van één tot vier maanden op de plaats van de pleister en namen af na verwijdering van de pleister. Er werden geen ernstige huidreacties beschreven waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk werd geacht (in interventie- noch in controlegroepen). Voor de
40 pleisters van resp. 5 en 10 cm² waren de meest genoemde bijwerkingen erytheem (1,3% en 7,6% versus 0,4% en 1,7% voor placebo) en pruritus (1,1% en 6,7% versus 0 en 1,8% voor placebo). Slechts in 0,8% en 1,9% van de gebruikers van resp. de kleine en grote pleister werd gesproken van een 'ernstige' huidreactie.

45 In een dubbelblinde, RCT (n=567) vergeleken Cummings et al., gedurende 48 weken de effectiviteit van een rivastigminepleister van 10 cm² (9,5 mg/dag) met die van 15 cm² (13,3 mg/dag) bij patiënten met lichte tot matige ziekte van Alzheimer, na een open label fase van 24 tot 48 weken met de 10 cm² pleister (Cummings, 2012). Er werden meer bijwerkingen gerapporteerd in de groep met de grotere pleister. Dit betrof met name de gastro-intestinale

(resp. 29,3% en 19,1%), psychiatrische (25,4% en 21,6%) en neurologische (21,4% en 18,4%) verschijnselen. Er werd geen verschil gevonden in dermatologische bijwerkingen, zoals erytheem en pruritus. Er was geen verschil in zeer ernstige bijwerkingen (SAE's).

5 *Galantamine*

Een Cochrane review (10 RCT's, n = 6805) toonde bij zes maanden gebruik van 8 tot 24 mg/dag galantamine op basis van een analyse van alle geïncludeerde patiënten een gunstig effect op de ADAS-Cog en bij een inname 16 tot 24mg/dag op de klinische indruk (Langendam, 2011). In onderzoeken met galantamine kwamen bijwerkingen voor bij 79% tot 84% van de patiënten in de behandelgroepen versus 62% tot 70% in controlegroepen. Vergelijkbaar met rivastigmine kwamen gastro-intestinale bijwerkingen vaker voor in de behandelgroepen, toenemend met de dosering. Zo nam de OR voor misselijkheid toe van 2.9 (95% BI 1.7-5.3) voor 16mg/dag, tot 4.6 (95% BI 3.0-7.0) voor 32mg/dag. Bijwerkingen die minstens 5% vaker voorkwamen in de behandelgroepen waren gastro-intestinaal (misselijkheid, braken, diarree, anorexie en buikpijn).
10
15
15
Andere veel gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn, duizeligheid, tremor en agitatie. Bijwerkingen die reden waren voor uitval over een periode van zes maanden waren vanaf een dosering van 16 mg/dag significant hoger dan placebo (16 tot 24 mg/dg met vertraagde afgifte: OR 1.9; 24 mg/dag: OR 2.1; 32 mg/dag: OR 3.6)(Langendam, 2011).

20 *Cholinesteraseremmers (algemeen)*

In een cohortonderzoek werd gebruik van cholinesteraseremmers (n = 19.803) vergeleken met geen gebruik (n = 61.499), over een periode van twee jaar. Inclusiecriteria waren: dementie, zelfstandig wonen en geen opname vanwege syncope in het voorgaande jaar. Ziekenhuisopname in verband met syncope werd vaker gerapporteerd bij gebruik van
25
cholinesteraseremmers dan bij geen gebruik (31,5 vs 18,6 per 1000 persoonsjaren, HR 1,76 95%-BI 1,57-1,98). Ook bradycardie (HR 1,69, 95%-BI 1,32-2,15), pacemakerimplantatie (HR 1,49, 95%-BI 1,12-2,00) en heupfracturen (HR 1,18 95%-BI 1,04-1,34) kwamen vaker voor bij cholinesteraseremmergebruikers (Langendam, 2011).

30
35
In een meta-analyse van 54 RCT's werd gekeken naar het risico van cholinesteraseremmers en memantine op vallen, syncope en hieraan gerelateerde gebeurtenissen onder ouderen met cognitief functieverlies of dementie (Kim, 2011). Voor cholinesteraseremmers konden gegevens uit 40 studies worden gepoold. Syncope (131/8227, 1,6%) bleek significant vaker voor te komen onder gebruikers van cholinesteraseremmers (OR 1,53; 95% BI 1,02-2,30), maar dit gold niet voor vallen (OR 0,88; 0,74-1,04), fractuur (1,39; 95%BI 0,75-2,56) of (overige) letsels (1,13; 95%BI 0,87-1,45).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat gerelateerd aan effectiviteit (cognitief functioneren, algemeen dagelijks functioneren en neuropsychiatrische symptomen) is als matig beoordeeld, omdat in geen van de RCT's intention-to-treat analyse is toegepast.

5

Conclusies

Uitkomstmaat: effectiviteit

Cholinesteraseremmers bij ziekte van Alzheimer

Matig GRADE	Bij patiënten met geringe tot matig ernstige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer is er een gunstig effect van alle drie de acetylcholinesterase remmers (donepezil, galantamine en rivastigmine) op de cognitie, functionele en globale uitkomst. Langendam, 2011, NICE 2011
--------------------	---

Matig GRADE	Het is aangetoond dat donepezil bij patiënten met dementie op basis van de ziekte van Alzheimer neuropsychiatrische symptomen niet gunstig beïnvloedt, voor rivastigmine kan geen uitspraak worden gedaan en voor galantamine is het effect gering. NICE, 2011
--------------------	---

10

Matig GRADE	Het is aannemelijk dat de rivastigmine in pleistervorm even effectief is als rivastigmine-capsules en gepaard gaat met minder gastro-intestinale bijwerkingen. Het is aannemelijk dat rivastigmine-pleister in hogere dosis (13,3mg/dag) geen beter effect heeft op cognitie dan de pleister met een dosis van 9,5 mg/dag, maar wel gepaard gaat met meer bijwerkingen. Cummings, 2012 Langendam, 2011
--------------------	---

Matig GRADE	Het is aannemelijk dat galantamine een kleine, maar significante verbetering geeft op cognitie bij oudere geïnstitutioneerde Alzheimer-patiënten met ernstige dementie maar geen effect heeft op ADL. Burns, 2009
--------------------	--

Matig GRADE	Het is aannemelijk dat voortzetten van behandeling met donepezil bij thuiswonende patiënten met ernstige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer minder snelle achteruitgang geeft op cognitie en ADL ten opzichte van patiënten die donepezil staakten. De effecten zijn evenwel gering. Er werd geen gunstig effect gezien op neuropsychiatrische symptomen. Howard, 2012
--------------------	--

Matig GRADE	<p>Het effect van de combinatie therapie van memantine met cholinesteraseremmer in vergelijking met monotherapie met cholinesterase remmer op cognitief functioneren bij patiënten met de ziekte van Alzheimer met een matige tot ernstige dementie is niet eenduidig. Er is geen bewijs voor een positief effect op dagelijks functioneren, neuropsychiatrische symptomen of kwaliteit van leven in vergelijking met monotherapie met cholinesterase remmer of memantine. Er is geen bewijs voor effect op kwaliteit van leven en uitstel opname in verpleeghuis</p> <p>Howard, 2012; Fairmond, 2012; Langendam, 2011</p>
------------------------	--

Cholinesteraseremmers bij vasculaire dementie

Matig GRADE	<p>Er kan geen duidelijke conclusie worden getrokken over het effect van cholinesteraseremmers bij patiënten met vasculaire dementie. De onderzoeksresultaten zijn tegenstrijdig en er is grote uitval van patiënten, met name in de behandelde groepen. De effecten die gevonden zijn gering en lijken niet klinisch relevant.</p> <p>NICE 2011; Roman 2010</p>
------------------------	--

5 *Cholinesteraseremmers bij dementie met Lewy bodies/dementie bij de ziekte van Parkinson*

Matig GRADE	<p>Het is aannemelijk dat het gebruik van rivastigmine of donepezil enig effect heeft bij patiënten met PDD op globaal functioneren, cognitie van, gedragsproblemen en de ADL.</p> <p>De effecten op DLB zijn minder duidelijk. Bij patiënten met Lewy body dementie is er bewijs van matige kwaliteit dat rivastigmine gunstig effect heeft op neuropsychiatrische symptomen.</p> <p>NICE, 2011; Rolinski 2012</p>
------------------------	---

Overig

-	<p>Er kan geen uitspraak worden gedaan over verschillen in effectiviteit tussen cholinesteraseremmers op basis van head-to-head vergelijkende studies.</p> <p>Bond, 2010</p>
---	--

-	<p>Er zijn geen gegevens over effect van cholinesteraseremmers op kwaliteit van leven, mortaliteit of institutionalisering bij dementie. Lange termijn gegevens (>52 weken) ontbreken.</p> <p>NICE, 2011</p>
---	---

Uitkomstmaat: bijwerkingen

-	De meest gerapporteerde bijwerkingen (>10%) van cholinesteraseremmers zijn gastro-intestinaal van aard (misselijkheid, braken, diarree, anorexie en buikpijn). Minder vaak (<5%) komen hoofdpijn, duizeligheid en syncope voor. De bijwerkingen nemen toe met de dosering en leiden vaker tot stoppen met medicatie. NICE, 2011; Langendam, 2011
---	---

-	Er zijn aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen (syncope (1 tot 2%), ritme- en geleidingsstoornissen (<1%) en pacemakerimplantatie (<1%)) bij gebruikers van cholinesteraseremmers. NICE, 2011; Langendam, 2011
---	--

5 Overwegingen

Hoewel de effecten van cholinesteraseremmers gering zijn bij dementie op basis van de ziekte van Alzheimer zijn deze middelen in zeer grote groepen onderzocht en is het resultaat consistent. Hierbij moet worden opgemerkt dat de studies niet altijd van goede kwaliteit zijn. Er is geen verschil in effectiviteit tussen rivastigmine in pleister- of capsulevorm.

10

Het bijwerkingenprofiel lijkt gunstiger voor de pleistervorm, met name ten aanzien van gastro-intestinale bijwerkingen, maar lichte huidafwijkingen komen frequent voor en kunnen soms aanleiding zijn voor therapie ontrouw of staken van therapie. Donepezil is sinds enige tijd ook in Nederland beschikbaar voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer onder de merknaam Navazil maar er is geen aangetoonde superioriteit ten opzichte van de andere cholinesteraseremmers. Wel zijn er ten tijde van het opstellen van de richtlijn aanzienlijke prijsverschillen tussen de verschillende middelen wat voor de behandelaar mee kan wegen in zijn keuze.

15

20 Voor dementie (mede) door cerebrovasculaire schade is het goed om de cardiovasculaire risicofactoren te evalueren en deze, indien aanwezig, adequaat te behandelen. Hiervoor verwijzen wij naar de richtlijnen Hypertensie, Hartfalen en Diabetes Mellitus. Benadrukt dient te worden dat dementie bij aantoonbare cerebrovasculaire schade (met name wittestofschade zonder diagnose van TIA of CVA) geen indicatie is voor behandeling met trombocytenuitstrooming of orale anticoagulantia. Dit is alleen zinvol bij klinisch manifeste herseninfarcten (Zie Richtlijn Beroerte).

25

Er zijn geen lange termijn studies beschikbaar waardoor het onduidelijk blijft hoelang een eventueel effect aan zou kunnen houden. Er is geen overtuigend bewijs dat cholinesteraseremmers neuropsychiatrische symptomen bij Alzheimerpatiënten gunstig beïnvloeden. De geringe effecten die worden gevonden op cognitie bij patiënten met ernstige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer berusten op afvlakken van cognitieve achteruitgang en niet op verbetering. Het gevonden verschil ten opzichte van placebo bij ernstig aangedane patiënten lijkt klinisch niet relevant in deze fase van de ziekte.

30

35

Het effect van cholinesteraseremmers bij PDD/DLB is aangetoond, hoewel ook met geringe verschillen ten opzichte van placebo. Bij DLB zijn weinig RCT's gedaan, maar het is aannemelijk

dat de gegevens die beschikbaar zijn voor PDD op basis van pathologische gemeenschappelijkheid geëxtrapoleerd kunnen worden naar DLB. In de praktijk worden vaak gunstige effecten gezien op neuropsychiatrische symptomen bij PDD/DLB en in deze populatie zijn antipsychotica relatief gecontra-indiceerd.

5

Aanbevelingen

Bespreek en overweeg het starten van cholinesteraseremmers voor de symptomatische behandeling van lichte tot matige dementie op basis van de ziekte van Alzheimer en gebruik het behandelprotocol (zie stroomdiagram).	
--	--

Gebruik geen cholinesteraseremmers voor de symptomatische behandeling van vasculaire dementie, frontotemporale dementie of ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer.	
---	--

Bespreek en overweeg het starten van rivastigmine voor de symptomatische behandeling van dementie bij PDD en DLB en gebruik het behandelprotocol (zie stroomdiagram).	
---	--

10

Behandel neuropsychiatrische symptomen bij PDD/DLB bij voorkeur met een cholinesteraseremmer.	
---	--

Gebruik bij voorkeur rivastigmine in pleistervorm of galantamine in vertraagde afgifte.	
---	--

Gebruik geen combinatie therapie van memantine met cholinesteraseremmer voor patiënten met dementie.	
--	--

Bij het voorschrijven van cholinesteraseremmers moet de behandeling zorgvuldig worden opgebouwd en geëvalueerd op effecten en bijwerkingen.	Veiligheidsnorm
---	-----------------

Voor de start van een behandeling dienen mogelijke bijwerkingen met de patiënt besproken te worden.	
---	--

15

Indien bijwerkingen optreden moet opnieuw een afweging plaatsvinden tussen de mogelijke voor- en nadelen van medicamenteuze behandeling.	
--	--

Vanwege het risico op syncope en ritme- of geleidingsstoornissen is het voorschrijven van CER gecontra-indiceerd in geval van ernstig hartfalen, 'sick sinus syndrome', sinoatriaal en atrioventriculair block, en syncope ten gevolge van ritmeproblemen in de voorgeschiedenis (tenzij hier al een pacemaker voor is gegeven).	Veiligheidsnorm
--	-----------------

Kennishiaat

Ten aanzien van de behandeling met cholinesteraseremmers zijn er nog een aantal belangrijke uitkomstmaten niet goed onderzocht. Zo ontbreken valide gegevens over het effect van behandeling op kwaliteit en institutionalisering en of de effecten op langere termijn aanhouden.

- 5 Ook werden in de trials patiënten met dementie op basis van gemengde pathologie uitgesloten waardoor het onduidelijk blijft of deze patiënten baat hebben bij behandeling met cholinesteraseremmers. Ook zijn de cholinesteraseremmers nooit goed systematisch met elkaar vergeleken waardoor een eventuele voorkeur voor een middel niet kan worden uitgesproken.

10

Literatuur

- Burns A. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jan;8(1):39-47.
- 15 Cummings J. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(5):341-53.
- Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ* 2012; 2:e000917. doi:10.1136.
- Howard 2012 Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease *N Engl J Med* 2012;366:893-903.
- 20 Kim DH, Brown RT, Ding EL, et al. Dementia Medications and Risk of Falls, Syncope, and Related Adverse Events Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Geriatr Soc*, 2011;59(6):1019–1031.
- Langendam MW, Hooft L, Heus P, et al. Medicamenteuze en nietmedicamenteuze interventies voor patiënten met dementie: scoping review. Dutch Cochrane Centre, 2011.
- NICE, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease NICE technology appraisal guidance 217 (review of NICE technology appraisal guidance 111), 2011.
- 25 Rolinski, Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease (Review) 2012 The Cochrane Collaboration.
- Roman GC. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke.* 2010;41(6):1213-21.

Evidence tabellen
Intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Burns, 2009	<p>Type of study: SERAD was a 6-month, double-blind, randomised, placebo-controlled trial done at 57 investigational sites in</p> <p>Country: 10 European countries.</p> <p>Source of funding: Janssen/Cilag EMEA</p>	<p>Inclusion criteria: Severe AD (NINCDS-ADRDA); MMSE 5-12; history of cognitive decline; brain CT or MRI within 3 years before enrolment;</p> <p>Exclusion criteria: dementia primarily caused by cerebrovascular disease, disturbances of consciousness, delirium, psychosis, severe aphasia, major sensorimotor impairment that precluded neuropsychological tests, neurodegenerative disorders</p> <p>N=407</p> <p>Intervention group: N=207</p> <p>Mean age \pm SD: 83.7(5.7) Sex: % M/% F 81%F</p> <p>Mean SIB: 66.8(20.9) Mean MDS-ADL: 11.9(7.6) MMSE: 8.8(2.4)</p> <p>Control group: N=200</p>	<p>Intervention: galantamine titrated initially to 24 mg/day</p> <p>Trial medications were randomised in blocks of four—two galantamine and two placebo. appropriate tablets of different strengths (4, 8, or 12 mg galantamine) or placebo tablets of identical appearance were provided to meet the titration schedule: 4 weeks of 4 mg twice per day, 4 weeks of 8 mg twice per day, and 4 weeks of 12 mg twice per day.</p> <p>After titration, the maintenance dose was kept at 12 mg twice per day but could be reduced</p>	<p>Control: placebo</p> <p>Same procedure</p>	<p>Endpoint of follow-up: Efficacy evaluations were done at baseline and at weeks 8, 12, and 26, or at premature discontinuation</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available?</p> <p>Intervention group: N=168 (81%):</p> <p>Control group: N= 161 (81%):</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described</p> <p>Yes; adverse events, non-compliance, withdrew consent, 'other reasons'</p> <p>Significant differences between groups?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Mean total SIB: Intervention; improvement of 1.9 (95% CI -0.1 to 3.9) points Control: decreased by 3.0 (-5.6 to -0.5) points</p> <p>The between-group least squares mean difference was 4.36 (95% CI 1.3 to 7.5; p=0.006). There was no significant interaction between treatment effect and baseline MMSE score (p=0.924) or country (p=0.265).</p> <p>Mean MDS-ADL self-performance score: Worsened in both groups. Intervention: 1.2 (0.6 to 1.8) points; control: 1.6 (0.8 to 2.3) points. Between-group least squares mean difference -0.41, -1.3 to 0.5; p=0.383).</p> <p>Improvement from baseline-scores Nominally significant between-group differences in favour of galantamine occurred for the SIB domains of memory (p=0.006), praxis (p=0.010), and visuospatial ability (p=0.002), and for the MDS-</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Mean age \pm SD: 83.5(5.8) Sex: % M/% F 81%F Mean SIB: 67.8(21.5) Mean MDS-ADL: 12.6(7.5) MMSE: 9.1(2.4) Groups comparable at baseline? YES				ADL subitem locomotion on unit (p=0.021). No differences in adverse events reported	
Howard, 2012	<p>Type of study: multicenter, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with a two-by-two factorial design.</p> <p>Setting:</p> <p>Country: UK</p> <p>Source of funding: Funded by the U.K. Medical Research Council (MRC) and the Alzheimer's Society. Pfizer-Eisai and Lundbeck donated supplies of the drugs and placebo but had no involvement in the design or conduct of the study or the analysis or reporting of the</p>	<p>Inclusion criteria: standardized clinical criteria prob or pos mild and severe AD; >3 months donepezil; SMMSE 5-13</p> <p>Exclusion criteria: Severe or unstable medical conditions, were receiving memantine, or were considered to be unlikely to adhere to the study regimens.</p> <p>N=295 Entered study and underwent randomization</p> <p>N intervention= 73</p> <p>Mean age \pm SD: 77.5\pm9.0</p> <p>Sex: % M/% F: 33(m) 67(f)</p> <p>Other important characteristics: SSMEE: 9.1\pm2.6 BADLS: 26.9\pm9.8 NPI: 20.3\pm14.4</p>	Combination of donepezil and memantine = Continuation of donepezil and initiation of memantine (continuation of donepezil at a dose of 10 mg and initiation of memantine at a dose of 5 mg in week 1, with the dose increased in 5-mg increments weekly to a dose of 20 mg from week 4 on).	Donepezil alone and a placebo memantine = continuation of donepezil (at a dose of 10 mg per day, with placebo memantine, starting in week 1)	The outcomes were assessed for 52 weeks <p>Intervention group: 72 included in primary intention-to-treat analysis. 1 did not start treatment and was excluded</p> <p>58 completed follow-up; 7 died 8 Withdrew</p> <p>51 Were included in per protocol analysis 21 Were excluded</p> <p>Control group 73 included in primary intention-to-treat analysis.</p> <p>54 Completed follow-up, 13 died, 6 withdrew</p> <p>50 were included in per protocol analysis 23 were excluded</p>	<p>The coprimary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> SMMSE On the caregiver-rated Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Neuropsychiatric Inventory DEMQOL-Proxy Caregiver health status (GHQ-12) <p>Combination of donepezil and memantine compared with placebo memantine when donepezil is continued SMMSE (95% CI): 0.8 (-0.1, 1.6; p=0.07) BADLS (95% CI): -0.5 (-2.2, 1.2; p=0.57) NPI (99% CI): -5.1 (-9.8, -0.3; p=0.006) DEMQOL-proxy (99% CI): 2.0 (-2.3, 6.2) GHQ-12 (99% CI): -0.5 (-1.3, 0.3)</p> <p>The efficacy of donepezil and of memantine did not differ significantly in the presence or absence of the</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	data.	DEMQOL: 100.9±12.9 GHQ-12: 1.8±2.3 <u>Control group:</u> N= 73 <u>Mean age ± SD:</u> 77.2±7.5 <u>Sex: % M/% F</u> 35(m) 70(f) <u>Other important characteristics:</u> SSME: 9.0±2.8 BADLS: 28.2±9.0 NPI: 22.3±16.7 DEMQOL: 98.3±13.5 GHQ-12: 2.3±2.3 <u>Groups comparable at baseline?</u> YES				other. There were no significant benefits of the combination of donepezil and memantine over donepezil alone.	
Roman, 2010	<p>Type of study: randomized, double-blind, placebo controlled, 24-week study conducted from March 2003 to August 2005 at 111 centers in 9 countries.</p> <p>Source of funding: Eisai Medical Research and Pfizer</p>	<p>Inclusion criteria: outpatients (age 35 to 94 years) with possible or probable VaD</p> <p>Exclusion criteria: Cholinomimetics and anticholinergics were not allowed; sympathomimetics and antihistamines were disallowed for 48 hours before visits.</p> <p>N= 974 (1320 randomized)</p> <p>Intervention group: N=648</p> <p>Control group:</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Participants were randomly assigned 2:1 to donepezil 5 mg or placebo once daily.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>placebo</p>	<p>Endpoint of follow-up: Outcome measures were performed at baseline and at weeks 6, 12, 18, and 24 (or at the end of the trial).</p> <p>Disability Assessment for Dementia (DAD), 17 and Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB). 18 MMSE and CDR-SB were performed at baseline and at weeks 12 and 24/trial end; EXIT25, CLOX, and DAD were performed at baseline and at week 24/trial end.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><i>Primary</i> -Vascular AD Assessment Scale-Cognitive Subscale (V-DAScog) → significant improvement (least-squares mean difference, -1.156; 95%CI, -1.98 to -0.33; P<0.01)</p> <p>- Clinician's Interview-Based Impression of Change, plus carer interview (CIBIC-Plus) → No difference (p=0.23)</p> <p><i>Secondary</i> ADAS-cog, MMSE, executive</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>N=326</p> <p>Groups comparable at baseline? The donepezil group had a higher proportion of men and patients age ≥75 years.</p>			<p>For how many participants were complete outcome data available?</p> <p>Intervention group: N (%): 535 (82.6%)</p> <p>Control group: N (%):283 (86.8%)</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Adverse events, consent withdrawn, medication non-compliance, intercurrent illness</p> <p>Significant differences between groups?</p>	<p>clock-drawing task (CLOX 1/2), Executive Interview (EXIT25),</p> <p>ADAS-cog: -0.707 (95%CI -1.40, -0.02) p=0.0464 MMSE: 0.472 (95%CI 0.05, 0.89) p=0.0301 NCT 0.131 (95%CI -0.26, -0.01) p=0.0396</p> <p>No significant differences were observed on the CLOX, EXIT25, Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, or Maze.</p>	
Cummings, 2012	<p>Type of study: 24-to48 weeks IOL Phase + Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 48-Week</p> <p>Country: US, Canada, Italy, Germany, France, Switzerland, Spain</p> <p>Source of funding: This study was funded by Novartis Pharma</p>	<p>Inclusion criteria: AD or probable AD patients, aged 50–85, MMSE scores of ≥10 and ≤24.</p> <p>Exclusion criteria: Dementia other than AD, N= 974 (1320 randomized)</p> <p>Inclusion criteria DB phase: Completion IOL phase + ≥2-point decline in MMSE score from the previous visit, or ≥3-point decline in MMSE score from baseline</p> <p>Sreened: N= 1979</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): 24-to 48 weeks IOL phase with 9.5 mg/24 h Rivastigmine patch</p> <p>+</p> <p>13.3 mg/24 h (15 cm2) Rivastigmine patch</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): 24-to 48 weeks IOL phase with 9.5 mg/24 h Rivastigmine patch</p> <p>+</p> <p>9.5 mg/24 h (15 cm2) Rivastigmine patch</p>	<p>Endpoint of follow-up: 48 weeks or ITT-LOCF</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Failed screening: n=395 Failed IOL phase: n=457</p> <p>Discontinued DB phase: Intervention group: n=73</p> <p>Control group: n=83</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Yes; adverse events (IG:28, CG: 33); withdrew consent</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Primary outcomes: Difference in decline on ADCS-IADL 24 weeks: 1.7 (0.5,2.9)p=0.005 48 weeks: 2.2 (0.8,3.6)p=0.002</p> <p>Difference in decline on ADAS-COG 24 weeks: -1.3 (-25,-0.2) p=0.027 48 weeks: -0.8 (-2.1,0.5)p=0.227</p> <p>Secondary outcomes: There were no unexpected safety effects of treatment</p>	<p>Study composed of a 24- to 48-week IOL phase followed by a 48-week randomized, DB, parallel-group phase</p> <p>The ADAS-cog may not have been sensitive enough to detect dose-related differences reliably as patients progressed to the later time points of the study.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>IOL phase: N=1584</p> <p>Intervention group: N=280</p> <p>Control group: N=287</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, although mean and median durations of time since the first AD symptom were slightly longer in the 9.5 mg/24 h group than in the 13.3 mg/24 h group</p>			(17vs20); unsatisfactory therapeutic effect (13vs13),death (3vs5)	with either rivastigmine patch dose. The incidences of SAEs and deaths were similar between treatment groups in the DB phase	

Systematic reviews

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
Kim, 2011	<p>Design: Meta-analysis of 54 placebo-controlled randomized trials and extension studies of cholinesterase inhibitors and memantine that reported falls, syncope, and related events in cognitively impaired older adults.</p> <p>Objective: To evaluate the effect of cholinesterase inhibitors and memantine on the risk of falls, syncope, and related events</p>	<p>Outcomes: The main study outcomes were falls or fall-related adverse events, defined as syncope, fracture, or accidental injury.</p> <p>The severity of cognitive impairment was defined, using the mean MMSE scores: mild if MMSE score >20; mild-to-moderate if MMSE score 16-20; moderate-to-severe if MMSE score 11-15; and severe if MMSE score ≤ 10.</p>	<p>Search: adequate systematic search of MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials, with no language restriction, from inception through July 2009, to identify all randomized controlled trials of cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine, and tacrine) and the NMDA antagonist memantine, using the following terms and their variants: donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, memantine, dementia, Alzheimer, Lewy body, Parkinson, cognitive impairment, and randomized controlled trials</p> <p>Selection: adequate</p> <p>Quality assessment of individual studies: adequate</p>	<p>Cholinesterase Inhibitors pooled data from 40 studies that included 9882 participants and 589 events for falls; 8227 participants and 131 events for syncope; 3554 participants and 50 events for fracture; and 13001 participants and 828 events for accidental injury. The pooled ORs (95% CIs) comparing cholinesterase inhibitors and placebo were: - Fall: 0.88 (0.74-1.04; P=0.14) - Syncope: 1.53 (1.02-2.30; P=0.04) - Fracture 1.39 (0.75-2.56; P=0.29) - Accidental injury: 1.13 (0.87-1.45; P=0.37)</p> <p>Memantine pooled data from 14 studies that included - 3584 participants and 304 events for fall; - 1695 participants and 15 events for syncope; - 976 participants and 13 events for fracture; and - 3285 participants and 163 events for accidental injury.</p>

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
				<p>The pooled ORs (95% CIs) were</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fall: 0.92 (0.72-1.18; P=0.51) - Syncope: 1.04 (0.36-3.04; P=0.95) - Fracture: 0.21 (0.05-0.85; P=0.03) - Accidental injury: 0.80 (0.56-1.12; P=0.19)
Farrimond, 2012	<p><u>Design:</u> Systematic review and meta-analysis of RCT's</p> <p><u>Objective:</u> To compare the efficacy of AChEI monotherapy with combination memantine and ChEI therapy in patients with moderate-to-severe AD and to examine the impact of including unpublished data on the results.</p> <p><u>Funding:</u> This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.</p>	<p>The outcomes of interest were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - clinical global impression; - cognitive function; - functional performance in ADL; and - mood and behavioural disturbance. 	<p><u>Search:</u> The Cochrane Dementia Group trial register, ALOIS, searched for the last time on 3 May 2011.</p> <p>Adequate.</p> <p><u>Selection:</u> Trials included if: (1) double-blind, parallel group, placebo-controlled randomised trials of memantine in patients with moderate-to-severe AD who were taking AChEIs, (2) sample selection criteria were specified and diagnosis used established criteria and (3) outcome instruments were specified. 5 trials identified, of which 3 trials included</p> <p>Adequate</p> <p><u>Quality assessment of individual studies:</u> Data for the subgroup of patients in MD-12 with moderate AD were available through a published company-sponsored meta-analysis. The risk of bias of the included studies was judged to be low.</p> <p>Adequate</p>	<p>Efficacy domains</p> <p><u>Clinical global:</u> SMD= -0.20 (-0.32 to -0.09); p=0.0005</p> <p><u>Cognition</u> SMD= -0.25 (-0.36 to -0.14); p<0.00001</p> <p><u>Function</u> SMD= -0.04 (-0.21 to 0.13); p<0.65</p> <p><u>Behaviour + mood</u> SMD= -0.17 (-0.32 to -0.03); p<0.02</p> <p>Comment When data from patients with mild AD excluded*, only significant effect on cognition (SMD= -0.29, 95% CI -0.45 to -0.14) p=0.0002. This effect size is comparable to that seen for memantine monotherapy. However, since the impact on clinical global impression depends on exactly which studies are included, and there is no benefit on function, the clinical relevance of combination therapy is not robustly demonstrated. * MD-50 studied an extended release (ER) preparation of 28 mg/day, which is not licensed in Europe, and is unpublished registry data.</p>

Kwaliteitsbeoordeling interventiestudies Cholinesteraseremmers

Study reference (first author, year of publication)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Indirectness: judge using GRADE	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis ⁵ (unlikely/likely/unclear)
Burns, 2009	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Maybe: 1) outcome measure MDS-ADL is not validated to assess differences in ADL scores. 2) Study assessed effect of only starting treatment with galantamine.	Unlikely	Unlikely	Likely, modified intention to treat analysis.
Cummings, 2012	Automated random assignment using a validated system	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, modified intention to treat analysis
Howard, 2012		Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	No	Unlikely	Likely, withdrawal from the study drug was significantly more common among participants assigned to discontinue donepezil and receive placebo donepezil than among those assigned to continue donepezil	Likely, modified intention to treat analysis.
Roman, 2010	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Likely, percentage prematurely discontinued due to adverse events is higher in treatment group (62.8% vs 41.8% of total number of drop-outs)	Likely, modified intention to treat analysis.

Kwaliteitsbeoordeling systematic reviews cholinesteraseremmers

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
Farrimond, 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

4.2.2 Memantine

Samenvatting van de literatuur

Beschrijving studies

- 5 Er zijn sinds 2005 aanvullende studies gedaan naar het gebruik van memantine bij lichtere vormen van de ziekte van Alzheimer, frontotemporale dementie, dementie bij de ziekte van Parkinson en dementie met Lewy bodies. Ook is onderzocht of memantine een gunstig effect kan hebben op neuropsychiatrische symptomen bij dementie.

10 **Resultaten**

Uitkomstmaat: effectiviteit

Ziekte van Alzheimer

- 15 Voor de ziekte van Alzheimer wordt een onderverdeling gemaakt in lichte tot matige en matig tot ernstige dementie. De wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van memantine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in de NICE richtlijn van 2011 berust op de systematische review van Bond et al (Bond, 2010). De Scoping review baseert zich op de Cochrane review van McShane (2006) en de review van Schneider (2011).

- 20 Het effect van memantine bij licht tot matig ernstige dementie wordt geanalyseerd in de Cochrane review van McShane (2006) en een latere review van Schneider et al (2011). In de laatste review wordt er apart gekeken naar lichte (MMSE 20 tot 23) en naar matige dementie (MMSE 10 tot 20). In een studie is gelijktijdig gebruik van cholinesteraseremmers toegestaan. De gepoolde data van ruim 1000 patiënten (gemiddelde leeftijd 75 jaar) laat zien dat er geen effect is op cognitie (ADAS-cog), klinische indruk (CIBIC-plus), algeheel dagelijks functioneren (ADCS-ADL) of neuropsychiatrische symptomen (NPI) bij behandeling met memantine 1dd20 mg na 24 weken ten opzichte van placebo bij patiënten met lichte dementie (38% van de patiënten). Voor de patiënten met matige dementie werd geen effect gevonden op cognitie gemeten met de ADAS-cog in de individuele trials, maar wanneer de data werden gecombineerd werd er een gering positief effect gevonden (-1.33 (95% BI, -2.28 to -0.38); P=.006). Er is enig effect op de CIBIC-plus ((-0.16 (95% BI, -0.32 to 0.00); P=.05). Deze effecten zijn erg klein, ongeveer de helft van de effectgrootte van de cholinesteraseremmers. Er werd geen effect gevonden op de ADCS-ADL schaal (0.57 (95% BI, -1.75 to 0.60); P=.34) of gedrag gemeten met de NPI (0.25 (95% BI, -1.48 to 1.99); P=.77). Voor matig ernstige dementie (MMSE 5 tot 14) worden hier de resultaten van de NICE-richtlijn weergegeven. De Cochrane neemt in haar analyse ook ongepubliceerde data mee en een studie waarin memantine in combinatie met een cholinesteraseremmer wordt gegeven. Op basis van random-effects meta-analyse op gepoolde data van circa 600 Alzheimerpatiënten (gemiddelde leeftijd 77 +/- 8 jaar, gemiddelde MMSE 9 +/- 3,2) wordt geconcludeerd dat er ten opzichte van placebo een positief effect is op cognitie gemeten met de Severe Impairment Battery (SIB, 100 puntschaal). Dit positieve effect wordt gevonden na 12 weken behandeling met memantine 1dd20 mg (WMD=4.15/100, CI 95% 0.52 tot 7.78, p=0.0025, observed cases), maar is niet meer aantoonbaar na 24 tot 28 weken. Het globaal klinisch functioneren gemeten met de CIBIC-plus (Clinician's interview Based impression of Change) laat een positief effect zien na 24 weken (WMD=-3.00/7, 95% BI -0.471 tot 0.129 p<0.0001). De functionele achteruitgang bij 12 weken, die gemeten is met de FAST is significant minder ten opzichte van placebo (WMD=-0,34/7 CI 95% -0,55 tot 0,13 p=0.002), maar dit is niet het geval gemeten met de ADCS-ADL. Een marginaal effect is er na 24 tot 28 weken gemeten via de ADCS-ADL (WMD=1.41/78 95% BI 0.04 tot 2.78 p=0.044). Er is geen positief effect op gedrag. De kwaliteit van de beschreven studies is niet hoog, waardoor er onzekerheid is over de betrouwbaarheid van de gevonden resultaten.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde studie is memantine 2dd10mg onderzocht bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (MMSE <19) die in een ziekenhuis of verpleeghuis verblijven met sinds twee weken klinisch relevante agitatie. Er werden 153 patiënten gerandomiseerd met een gemiddelde leeftijd van 85,5 jaar, een MMSE van zeven en een Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI) score van >45/203. Primaire uitkomstmaat is was de CMAI-score na zes weken behandeling. Er was 23% uitval <6 weken, gelijk verdeeld over de memantine- en placebogroep.

Na mixed effects modeling werd er geen verschil gevonden tussen memantine en placebo op de primaire uitkomstmaat, zes weken CMAI (-3.0 95% BI -8.3 tot 2.2 p=0.26) en de secundaire uitkomstmaten: de CMAI na 12 weken, CGIC, MMSE en de SIB Op secundaire uitkomstmaat NPI werd wel een effect gevonden na zes (- 6.9; 95% BI -12.2 tot -1.6, p=0.012) en 12 weken (- 9.6;95% BI -15.0 tot -4.3, p=0.0005) (Fox et al, 2012).

Het effect van memantine op agitatie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer werd ook onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij thuiswonende patiënten. Patiënten kwamen in aanmerking voor de studie wanneer er een NPI-score was van ≥ 13 en een NPI agitatie/agressie score van ≥ 1 . Er werden 369 patiënten geïnccludeerd met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar, een gemiddelde MMSE van 12 en een gemiddelde NPI van 30. Primaire uitkomstmaten waren verandering op gedrag (NPI) en cognitie (SIB) na 24 weken behandeling met 1dd20mg memantine. Er werd geen verschil gevonden op zowel primaire (NPI: 1,23 95% BI -1.75 – 4.21; SIB: -0.48 95% BI -2.30 -1.34) als secundaire uitkomstmaten in deze studie (LOCF). Er waren methodologische beperkingen, zo werd onder andere het beoogde aantal patiënten niet gehaald (Herrmann 2013).

Vasculaire dementie

Bij patiënten met lichte tot matige vasculaire dementie (MMSE 10 tot 20, gemiddelde leeftijd 76 jaar) geeft memantine na 28 weken een kleine verbetering op cognitie (1.85/70 ADAS-cog95% BI 0.88-2.83 p=0.0002), niet op globaal klinisch functioneren, en een kleine verbetering op neuropsychiatrische symptomen (0.48 NOSGER 95% BI 0.06 tot 0.91 p=0.03) (Bond, 2010).

Dementie met Lewy bodies/dementie bij de ziekte van Parkinson

Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie onderzocht bij 75 patiënten met PDD of DLB (gemiddelde leeftijd 76 jr, MMSE 20 +/- 4) het effect van 1dd 20 mg memantine na 24 weken behandeling. Er is 20% uitval wegens bijwerkingen, gelijk verdeeld over de interventiegroep en placebogroep. Op de primaire uitkomstmaat, de klinische indruk (Clinical Global Impression of Change, CGIC, 7 puntschaal), scoort de memantingroep beter (MD 0.7/7, 95% BI 0.04-1.39 p=0.03 LOCF). Bij de secundaire uitkomstmaten wordt er een kleine, significante verbetering gevonden op aandachtstaken (AQTform) ten gunste van de memantine-groep. Er is geen effect op motorisch functioneren (Aarsland, 2009).

Een tweede RCT onderzocht het effect van behandeling met memantine 1dd 20mg na 24 weken bij 199 thuiswonende patiënten met PDD of DLB . De gemiddelde leeftijd was 73 jaar en de MMSE 20 +/- 3. Uitval was 20%, over alle groepen gelijk verdeeld. Op de primaire uitkomstmaat Clinical Global Impression of Change (CGIC, meet klinische indruk, 7 puntschaal) verbeterden de DLB-patiënten (3.3 versus 3.9, MD-0.6/7 CI 95% -0.2 tot -0.1 p=0.023, LOCF). De klinische indruk (CGIC) van de PDD groep en de PDD en DLB groep samen verbeterden niet. Op de NPI werd een significant gunstig effect gevonden bij DLB-patiënten (MD-5.9, CI 95% (-11.6 tot - 0.2,

p=0.041). Er zijn geen verschillen gevonden op de overige secundaire uitkomstmaten dagelijks functioneren, motorisch functioneren of belasting mantelzorger (Emre et al., 2010).

Frontotemporale dementie

5 Er zijn twee RCT's naar het effect van memantine bij FTD. Memantine werd in een gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde fase II-studie onderzocht bij patiënten met FTD. In deze kleine studie werden 49 patiënten geïnccludeerd met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar (45 tot 75) en een gemiddelde MMSE van 25. De primaire uitkomstmaat is klinische
10 indruk (CIBIC-plus) na 52 weken. Bij een ITT-LOCF analyse wordt geen verschil gevonden tussen de memantine-groep en de placebogroep (p=0.4458). Op de secundaire uitkomstmaten NPI, FBI, MDRS, MMSE, DAD en ZBI wordt geen verschil gezien behalve op de FBI (p=0.00417). Het effect is te klein voor klinische relevantie (Verceletto, 2011).

15 Een tweede gerandomiseerd dubbelblinde en placebogecontroleerde studie bij 81 patiënten liet evenmin effect zien. Primaire uitkomstmaten waren neuropsychiatrische verschijnselen (NPI) en globale indruk van klinische verandering (clinical global impression of change, CGIC) (Boxer et al 2013).

Neuropsychiatrische symptomen

20 Een meta-analyse van vijf RCT's naar het effect van memantine op neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met alle types dementie laat een vermindering op de NPI score zien in het voordeel van memantine (1.99/144, 95% BI 0.08 tot -3.91 p=0.041) (Langendam, 2011). Het onderzoek heeft methodologische beperkingen, onder andere dat de studiepopulaties niet bestonden uit patiënten die primair geselecteerd waren op neuropsychiatrische symptomen,
25 maar op cognitie. De interpretatie ten aanzien van het gebruik van memantine bij neuropsychiatrische symptomen blijft onduidelijk.

Uitkomstmaat: bijwerkingen

30 In een Cochrane review over het effect van memantine versus placebo werden drie RCT's (12 tot 28 weken) bij matig tot ernstige ziekte van Alzheimer geïnccludeerd (Langendam, 2011). In een dosering van 20 mg/dg werd memantine goed getolereerd. Bij zowel lichte tot matige, als bij matig tot ernstige ziekte van Alzheimer werden geen significante verschillen gevonden in het aantal patiënten met tenminste één bijwerking. Bijwerkingen kwamen voor bij resp. 74% en 73% van de behandel- en controlegroep. Alleen bij matig tot ernstige ziekte van Alzheimer kwam
35 agitatie minder vaak voor onder gebruikers van memantine (58/506 (12%) versus 88/499 (18%); OR 0,6, 95%BI 0,42-0,86). Er was geen sprake van voortijdige uitval op grond van bijwerkingen.

40 In een meta-analyse van 54 RCT's werd gekeken naar het risico van cholinesteraseremmers en memantine op vallen, syncope en hieraan gerelateerde gebeurtenissen onder ouderen met cognitief functieverlies of dementie (Kim, 2011). Voor memantine konden de resultaten uit 14 studies worden gepoold. Voor het optreden van fracturen (13/976, 1,3%) werd een beschermend effect waargenomen (OR 0,21; 95%BI 0,05-0,85). Er werd geen significant verschil gevonden voor vallen (OR 0,92; 95%BI 0,72-1,18), syncope (OR 1,04; 95%BI 0,36-3,04) of
45 (overige) letsels (0,80; 95%BI 0,56-1,12).

De Engelse richtlijnen organisatie (NICE) includeert in haar meta-analyse dezelfde onderzoeken en hun resultaten voor zowel de cholinesteraseremmers en memantine, zodat hun bevindingen grotendeels overeen komen met die van de hier besproken literatuur (Bond et al, 2012).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat gerelateerd aan effectiviteit (cognitief functioneren, algemeen dagelijks functioneren en neuropsychiatrische symptomen) is als matig beoordeeld, omdat geen van de RCT's intention-to-treat analyse is toegepast. Bovendien, is in de studie van Emre (2010) waarschijnlijk sprake van publicatiebias.

5

In de Scoping Review door Langendam et al wordt de review van Schneider afgewaardeerd op het criterium 'Quality and methodological strengths and weaknesses of identified data assessed and taken into account?' De review van Maidment kreeg de hoogst mogelijke waardering (Langendam, 2011).

10

Conclusies

Uitkomstmaat effectiviteit

Matig GRADE	Het is aangetoond dat memantine bij Alzheimerpatiënten met lichte dementie (MMSE ≥ 20) geen positief effect heeft op cognitie, klinische indruk, algeheel dagelijks functioneren of neuropsychiatrische symptomen. Langendam, 2011
--------------------	---

15

Hoog GRADE	Het is aangetoond dat memantine bij Alzheimerpatiënten met matige dementie (MMSE 10 tot 20) een gering positief effect heeft op cognitief functioneren. De effecten zijn gering en kleiner dan het effect van cholinesteraseremmers (McShane 2006, Schneider 2011). Het effect op de klinische indruk geeft tegenstrijdige resultaten. Langendam, 2011
-------------------	---

Hoog GRADE	Het is aangetoond dat memantine bij Alzheimerpatiënten met matig-ernstige tot ernstige dementie (MMSE 5 tot 14) een gering positief effect heeft op de globale klinische indruk en algeheel dagelijks functioneren. NICE, 2011
-------------------	---

Matig GRADE	Op basis van systematische review leek te zijn aangetoond dat er een gering positief effect van memantine is op gedragsproblemen in het algemeen bij dementie (Maidment, 2008). Echter twee RCT's, primair gericht op vermindering van agitatie bij patiënten met matige tot ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, laten geen effect van memantine zien. Fox, 2012; Hermann, 2013
--------------------	---

Hoog GRADE	Het is aangetoond dat memantine geen verandering geeft van de globale klinische indruk bij patiënten met vasculaire dementie. Langendam, 2011
-------------------	--

Matig GRADE	Er zijn aanwijzingen dat memantine geen verandering geeft van de globale klinische indruk bij patiënten met de gedragsvariant van frontotemporale dementie. Vercelletto, 2011
--------------------	--

Matig GRADE	Het is aannemelijk dat memantine bij patiënten met dementie bij de ziekte van Parkinson en dementie met Lewy bodies een lichte verbetering geeft ten aanzien van de globale klinische indruk, maar de effecten zijn klein en bij analyse van diagnose groepen ook tegenstrijdig. Emre, 2010; Aarsland, 2009
--------------------	--

Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat memantine een gering effect heeft op neuropsychiatrische symptomen bij DLB. Emre, 2010
-------------------	--

Uitkomstmaat bijwerkingen

Hoog GRADE	Memantine wordt in het algemeen goed verdragen en kent geen belangrijke bijwerkingen. Langendam, 2011; Kim, 2011; Bond, 2010
-------------------	---

5

Overwegingen

De studies met memantine bij matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (NICE 2011) laten een statistisch significant effect zien op de globale klinische indruk en functionele achteruitgang, maar de effecten zijn klein en de studies zijn kwalitatief niet sterk. De effecten zijn weliswaar statistisch significant maar de klinische relevantie is beperkt. Bovendien is de toegevoegde waarde van medicamenteuze therapie bij patiënten in een ver gevorderd stadium van de ziekte aan veel discussie onderhevig.

Voor memantine als behandeling bij neuropsychiatrische symptomen bij dementie is over het algemeen weinig bewijs. De meta-analyse hiernaar werd met name gehinderd door het feit dat de RCT's in de analyse niet uitgevoerd zijn bij patiënten die primair neuropsychiatrische symptomen vertoonden. Hoewel eerder agitatie als behandeldoel werd gepostuleerd lijkt nu, op basis van recente RCT's bij matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, memantine geen resultaat te hebben.

De uitkomsten van het effect van memantine bij patiënten met dementie bij de ziekte van Parkinson en patiënten met dementie met Lewy bodies zijn niet overtuigend. Het effect op neuropsychiatrische symptomen bij DLB heeft verder ondersteuning op basis van meer wetenschappelijk onderzoek nodig. Behoudens een studie bij bijvoorbeeld FTD zijn geen van de studies langer van duur dan 52 weken.

De bijwerkingen van memantine zijn gering. Kwaliteit van leven is in geen enkele studie meegenomen.

Aanbevelingen

Overweeg memantine bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, waarbij het doelsymptoom de functionele status is. Start eventuele behandeling in het kader van een behandelprotocol (zie stroomdiagram).	
--	--

Gebruik geen memantine bij lichte tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer.	
--	--

Gebruik geen memantine voor de behandeling van agitatie bij de ziekte van Alzheimer.	
--	--

Gebruik geen memantine bij patiënten met frontotemporale dementie, vasculaire dementie, dementie met Lewy bodies en dementie bij de ziekte van Parkinson.	
---	--

5

Kennishiaat

Ten aanzien van de behandeling met memantine zijn er nog een aantal belangrijke uitkomstmaten niet goed onderzocht. Zo ontbreken valide gegevens over het effect van behandeling op kwaliteit en institutionalisering en of de effecten op langere termijn aanhouden. Ook werden in de trials patiënten met dementie op basis van gemengde pathologie uitgesloten waardoor het onduidelijk blijft of deze patiënten baat hebben bij behandeling met memantine. Er is nog weinig onderzoek verricht naar het effect van memantine bij DLB/PDD.

15

Literatuur

- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*, 2009;8(7):613-8.
- Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and costeffectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2012;16(21):1-470.
- Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010;9(10):969-77.
- Fox C, Crugel M, Maidment I, et al. Efficacy of Memantine for Agitation in Alzheimer's Dementia: A Randomised DoubleBlind Placebo Controlled Trial. *PLoS ONE*, 2012;7(5):e35185.
- Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 2013;25(6):919-27.
- Kim DH, Brown RT, Ding EL, et al. Dementia Medications and Risk of Falls, Syncope, and Related Adverse Events Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Geriatr Soc*, 2011;59(6):1019-1031.
- Langendam MW, Hooft L, Heus P, et al. Medicamenteuze en nietmedicamenteuze interventies voor patiënten met dementie: scoping review. Dutch Cochrane Centre, 2011.
- Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2008;42:32-38.
- NICE, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease NICE technology appraisal guidance 217 (review of NICE technology appraisal guidance 111), March 2011
- Schneider LS, Dagerman KS, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2011;68:991-998.
- Verceletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, et al. Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011;23:749-759

40

Evidence tabellen

Intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Aarsland, 2009	<p><u>Type of study:</u> 24-week, randomised controlled study of memantine (20 mg per day) versus placebo</p> <p><u>Setting:</u> four psychiatric and neurological outpatient clinics in Norway, Sweden, and the UK during 2005–08</p> <p><u>Country:</u> Norway, Sweden, and the UK</p> <p><u>Source of funding:</u> The Western Norway Regional Health Authority; H Lundbeck A/S.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> MMSE>12; fulfilled UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease (PD) and subsequently developed dementia according DSM IV at least 1 year after onset PDD</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> other brain disease, recent major changes in health status, major depression, moderate-to-severe renal impairment, heart disease, pulmonary disease, hepatic impairment</p> <p>N=75</p> <p>Intervention group: N=35</p> <p>Mean age ± SD: 76.9(6.1)</p> <p>Sex: % M/% F 27:7</p> <p>Control group: N=40</p> <p>Mean age ± SD: 76.2(5.8)</p> <p>Sex: % M/% F:27:11</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Memantine</p> <p>The initial dose was 5 mg taken in the morning, with a planned gradual increase to the maintenance dose of 20 mg (10 mg in the morning and 10 mg in the evening) from week 4.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Placebo</p> <p>Identical procedure with placebo</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> 24 weeks</p> <p>Participants were assessed at baseline, at week 12, and at week 24, preferably at the same time of the day at each visit.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 56 (78%)</p> <p>Intervention group: N (%):27 (80%)</p> <p>Control group: N (%):</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Seven patients withdrew from the placebo group and four patients withdrew from the memantine group owing to worsening of the disease. Five withdrawals were deemed unrelated to PDD or DLB</p> <p><u>Significant differences between groups?</u></p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary: clinical global impression of change (CGIC) - Secondary: MMSE, AQT, NPI, DAD, modified UPDR motor subscale. - Analysis was by intention to treat based on the last observation carried forward <p>Memantine vs placebo: - CGIC scores: A moderate-to-substantial improvement was reported by eight (27%) patients in the memantine group; no patients in the placebo group reported more than a slight improvement.</p> <p>Mean difference 0.7, 95% CI 0.04–1.39; p=0.03 (24 weeks).</p> <p>- ATQ: memantine group had an improved score and the placebo group had a worse score. Mann–Whitney test Z score 2.0; p=0.045</p> <p>- MMSE: Better for memantine: mean difference 1.9, 95% CI 0.06–3.8; Mann–Whitney test Z score 1.7; p=0.09</p> <p>- DAD In the placebo group, there was a significant worsening of the DAD scores (mean change 2.5 [SD 4.6]; p=0.004), compared with a non-significant worsening in the</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						memantine group (mean change 1.0 [6.4]; p=0.42).	
Emre, 2010	<p><u>Type of study:</u> 24-week, a double-blind, parallel-group study</p> <p><u>Setting:</u> 30 specialist centres in Austria, France, Germany, the UK, Greece, Italy, Spain, and Turkey</p> <p><u>Source of funding:</u> Lundbeck.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> <u>Exclusion criteria:</u> Cholinesterase inhibitors within 6 weeks before screening, or memantine within the previous 6 months, or had received treatment with any investigational drug within 30 days of screening.</p> <p>N=199 (DLB n=78; PDD n=121)</p> <p><u>Intervention group:</u> N=35 DLB, 62 PDD</p> <p>Mean age ± SD: 74.4(5.8)</p> <p>Sex: % M/% F 45(47%)F</p> <p><u>Control group:</u> N=41 DLB, 58 PDD</p> <p>Mean age ± SD: 72.5(7.0)</p> <p>Sex: % M/% F: 42(42%)</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes, however there were some differences in the prevalence of comorbidities. Some differences between the treatment groups and the two diseases with respect to the proportion of patients taking several classes of concomitant drugs.</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Memantine</p> <p>20 mg once daily in the morning (titrated in 5 mg increments over 4 weeks)</p> <p>Assessments were done at screening, baseline, weeks 4, 12, 16, and 24 (study end), and at a follow-up safety visit 30 days after the end of the study treatment.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Placebo</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> 24 weeks</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 159 (80%) completed the study; 93 patients treated with memantine and 97 patients treated with placebo were included in the efficacy analysis</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Two patients in each group were withdrawn because they did not take any study drug (a protocol violation), and a further 16 patients assigned to memantine and 20 assigned to placebo withdrew during the study</p> <p><u>Significant differences between groups?</u> The incidence of adverse events and number of discontinuations due to adverse events were similar in the two groups.</p> <p>The most common serious adverse events were stroke (n=3 in memantine group), falls (n=2 in memantine group; n=1 in placebo group), and worsening of dementia (n=2 in memantine group).</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>ADCS-CGIC NPI ADCS-ADL23 UPDRS3 Zarit scale</p> <p>Total population (mean dif in change from baseline + p-value):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADCS-CGIC: -0.3 (-0.7 to 0.1) p=0.12 • NPI: -2.9 (-6.3 to 0.5) p=0.092 • ADCS-ADL23: 1.0 (-2.1 to 4.2) p=0.532 • UPDRS3: -0.1 (-2.6 to 2.3) p=0.921 • Zarit scale: -2.2 (-5.2 to 0.9) p=0.161 <p>DLB Patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADCS-CGIC: -0.6 (-1.2 to -0.1) p=0.023 • NPI: -5.9 (-11.6 to -0.2) p=0.041 • ADCS-ADL23: 1.7 (-4.2 to 7.6) p=0.569 • UPDRS3: -1.5 (-5.2 to 2.3) p=0.438 • Zarit scale: -1.0 (-6.1 to 4.0) p=0.686 <p>PDD patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADCS-CGIC: -0.1 (-0.6 to 0.3) p=0.576 • NPI: -1.4 (-5.9 to 3.0) p=0.522 • ADCS-ADL23: 0.7 (-3.0 to 4.5) p=0.703 • UPDRS3: 0.6 (-2.6 to 3.8) p=0.719 • Zarit scale: -2.9 (-6.9 to 1.1) p=0.153 <p>Overall conclusion: Memantine seems to improve global clinical status and behavioural symptoms of patients with mild to</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Vercelletto , 2011	<p><u>Type of study:</u> a national, randomized, double-blind, placebo-controlled (DBPC), Phase II trial.</p> <p><u>Setting:</u> Ambulatory patients of either gender presenting Neary's five criteria; aged 45 to 75. Patients were recruited from 10 centers in the French FTD network (</p> <p><u>Country:</u> France</p> <p><u>Source of funding:</u> Lundbeck</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Diagnosed bvFTD; evolving for at least 1 year; FBC score >3; MMSE ≥19; MADRS <20</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with the tvFTD or motoneuron disease involvement and patients treated with an acetyl-cholinesterase inhibitor were excluded.</p> <p>N=52 (49ITT)</p> <p>Intervention group: N=26 (23ITT)</p> <p>Control group: N=26 (26ITT)</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes; All patients were Caucasian. The memantine and placebo groups were comparable in terms of age, level of education, disease duration, MMSE score, Frontal Assessment Battery (FAB), disease severity (CIBIS), behavioral and cognitive state, activities of daily living, and burden.</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> One-year treatment with memantine (10 mg bid) in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD)</p> <p>Patients received either memantine (10 mg bid), initiated gradually during the first 3 weeks, or placebo, twice daily.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Placebo</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> One year</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Eight additional patients dropped out of the study: five in the memantine group and three in the placebo group</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Yes; withdrawn consent, withdrawn by researcher, died, worsening of semantic dementia)</p> <p><u>Significant differences between groups?</u></p>	<p>moderate DLB, and might be an option for treatment of these patients.</p> <p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p><i>Primary</i> CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input).</p> <p>Secondary endpoints included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropsychiatric Inventory (NPI), • Frontal Behavioral Inventory (FBI), • Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), • MMSE, • Disability Assessment for Dementia (DAD), • Zarit Burden Inventory (ZBI). <p>Outcomes: No statistically significant differences on the CIBIC-Plus between the memantine group and the placebo group, p=0.4458</p> <p>For the secondary endpoints, there was no statistically significant difference between the two groups at 52 weeks compared to baseline on any of the scales</p> <ul style="list-style-type: none"> •Neuropsychiatric Inventory (NPI) , p=0.2098 •Frontal Behavioral Inventory (FBI), p=0.1236 •Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), p=0.3965 •MMSE, p=0.2719 •Disability Assessment for Dementia (DAD), p=0.1029 •Zarit Burden Inventory 	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						(ZBI).p=0.3444 For the secondary endpoints there were no differences in the evolution of score between the memantine group and the placebo group (MMSE, p=0.63); (MDRS, p=0.95); (NPI, p=0.25); (ZBI, p=0.43); (DAD, p=0.10) except for the FBI score, which was lower in the memantine group (p=0.0417).	
Fox, 2012	<p><u>Type of study:</u> a double-blind randomised-controlled trial</p> <p><u>Setting:</u> Patients with moderate-to-severe AD from care-homes of hospitals</p> <p><u>Country:</u> UK</p> <p><u>Source of funding:</u> Lundbeck</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> a diagnosis of probable AD, with a SMMSE score of ≤ 19, Hachinski Score ≤ 4, being aged ≥ 45, and a history \geqtwo weeks of clinically significant agitation (requiring treatment) with a CMAI score of ≥ 45</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> memantine usage in the four weeks before study commencement; use of a cholinesterase inhibitor for < 3 months; dose alteration in the two weeks pre-study of any anti-psychotic, antidepressant, benzodiazepine, hypnotic or lithium; use of antiparkinsonian medication; hypersensitivity to memantine; severe renal impairment; epilepsy, history of convulsions or seizure, or receiving any anti-epileptic treatment; concomitant usage of NMDA antagonists such as amantadine, ketamine or dextromethorphan; recent myocardial infarction, uncompensated congestive heart failure, uncontrolled hypertension; severe, unstable or poorly controlled medical illness; and any disability interfering with the participant completing the study as judged by the recruiting physician.</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Memantine twice daily memantine 10 mg (titrated in 5 mg increments over four weeks)</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Placebo</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p>The CMAI was assessed at baseline and at weeks 2, 4, 6 and 12.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 34(23%) withdrew before week 6</p> <p>Intervention group: N (%):19 (26%) withdrew</p> <p>Control group: N (%): 15 (19%) withdrew</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Yes, including adverse events, concomitant medication, withdrawn consent</p> <p><u>Significant differences between groups?</u> Overall there was no significant difference in withdrawal rates between groups (19 memantine, 15 placebo; p=0.33), or use of rescue protocol (7</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>Primary outcomes measure: 6 weeks mixed model autoregressive analysis of Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI).</p> <p>Secondary outcomes were: 12 weeks CMAI; 6 and 12 weeks NPI, CGI-C, MMSE, SIB</p> <p>Results Primary: No significant differences in the primary outcome, 6 weeks CMAI, between memantine and placebo (memantine lower 23.0; 28.3 to 2.2, p=0.26)</p> <p><i>Week 6</i> CMAI: -3.0 (-8.3; 2.2) NPI: -6.9 (-12.2; -1.6) p<0.05 SIB: 3.5 (-1.4; 8.5) SMMSE: 0.98 (-0.04; 2.0) CGI-C: -0.2 (-0.6; 0.3)</p> <p><i>Week 12</i> CMAI: -3.8 (-9.1, 1.5) NPI: -9.6(-15.0; -4.3) P=<0.001 SIB: 8.0 (3.1; 13.0) p<0.01 SMMSE: 1.4 (0.4; 2.4) p<0.01</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p><u>N=149</u></p> <p><u>Intervention group:</u> N=72</p> <p><u>Control group:</u> N=77</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Groups were balanced on demographic and clinical variables CMAI (SD); MMSE (SD); NPI (SD);SIB (SD)</p>			memantine; 13 placebo; p=0.20).	<p>CGI-C: -0.3 (20.8; 0.1)</p> <p>Post-hoc NPI analysis A post hoc analysis of the NPI agitation/psychosis symptom cluster also favored memantine at week 6 (p=0.03), but not at week12 (p=0.17). As this cluster contained both agitation and psychosis it is not surprising that the results differ from those for the CMAI.</p> <p>Overall conclusions Memantine did not improve significant agitation in people with in moderate-to-severe AD.</p>	
Herrman, 2013	<p><u>Type of study:</u> a double-blind randomised-controlled trial</p> <p><u>Setting:</u> Patients with moderate-to-severe AD</p> <p><u>Country:</u> Canada</p> <p><u>Source of funding:</u> Lundbeck</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> a diagnosis of probable AD, NPI total score ≥ 13 and PI agitation/aggression score ≥ 1</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Unstable medical condition; other psychiatric disorder or evidence of other neurological disorder including, but not limited to, stroke, Parkinson's disease, <u>N=369</u></p> <p><u>Intervention group:</u> N=182</p> <p><u>Control group:</u> N=187</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Memantine 20-mg memantine for 24 weeks</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Placebo for 24 weeks</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> 24 weeks</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> N=63 Intervention group: N=31 withdrew Control group: N=32 withdrew</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Yes, including adverse events, protocol violation, withdrawn consent,nursing home placement, non-compliance</p> <p><u>Significant differences between groups?</u> Overall there was no significant difference in withdrawal rates between groups</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>Primary outcomes measure: Mean score on NPI (behaviour) or SIB (cognition) at week 24</p> <p>Results Primary: No significant differences in the primary outcome</p> <p>NPI: total NPI change scores -3.90 ± 1.24 for memantine and -5.13 ± 1.23 for placebo \rightarrow difference 1.23 (-1.75, 4.21) p=0.42</p> <p>SIB: total SIB change scores -2.34 ± 0.76 for memantine and -1.86 ± 0.76 for placebo \rightarrow difference -0.48 (-2.30, 1.34) p=0.60</p> <p>Overall conclusions Memantine did not improve significant behaviour and cognition in people with in moderate-to-severe AD.</p>	

Systematic reviews

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
Kim, 2011	<p>Design: Meta-analysis of 54 placebo-controlled randomized trials and extension studies of cholinesterase inhibitors and memantine that reported falls, syncope, and related events in cognitively impaired older adults.</p> <p>Objective: To evaluate the effect of cholinesterase inhibitors and memantine on the risk of falls, syncope, and related events</p>	<p>Outcomes: The main study outcomes were falls or fall-related adverse events, defined as syncope, fracture, or accidental injury.</p> <p>The severity of cognitive impairment was defined, using the mean MMSE scores: mild if MMSE score >20; mild-to-moderate if MMSE score 16-20; moderate-to-severe if MMSE score 11-15; and severe if MMSE score ≤ 10.</p>	<p>Search: adequate systematic search of MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials, with no language restriction, from inception through July 2009, to identify all randomized controlled trials of cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine, and tacrine) and the NMDA antagonist memantine, using the following terms and their variants: donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, memantine, dementia, Alzheimer, Lewy body, Parkinson, cognitive impairment, and randomized controlled trials</p> <p>Selection: adequate</p> <p>Quality assessment of individual studies: adequate</p>	<p>Cholinesterase Inhibitors pooled data from 40 studies that included 9882 participants and 589 events for falls; 8227 participants and 131 events for syncope; 3554 participants and 50 events for fracture; and 13001 participants and 828 events for accidental injury. The pooled ORs (95% CIs) comparing cholinesterase inhibitors and placebo were: - Fall: 0.88 (0.74-1.04; P=0.14) - Syncope: 1.53 (1.02-2.30; P=0.04) - Fracture 1.39 (0.75-2.56; P=0.29) - Accidental injury: 1.13 (0.87-1.45; P=0.37)</p> <p>Memantine pooled data from 14 studies that included - 3584 participants and 304 events for fall; - 1695 participants and 15 events for syncope; - 976 participants and 13 events for fracture; and - 3285 participants and 163 events for accidental injury.</p> <p>The pooled ORs (95% CIs) were - Fall: 0.92 (0.72-1.18; P=0.51) - Syncope: 1.04 (0.36-3.04; P=0.95) - Fracture: 0.21 (0.05-0.85; P=0.03) - Accidental injury: 0.80 (0.56-1.12; P=0.19)</p>

Kwaliteitsbeoordeling interventiestudies Memantine

Study reference (first author, year of publication)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Indirectness: judge using GRADE	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis ⁵ (unlikely/likely/unclear)
Aarsland, 2009	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, modified intention to treat analysis.
Emre, 2010	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	1) Confounding effects of concomitant drugs on the outcome variables cannot be excluded 2) This investigational study had no predefined primary endpoint and no correction for multiple testing.	Likely: missing data for some of the cognitive tests at some timepoints. Because of the large number of cognitive tests, some patients were unable to complete them at all timepoints.	Unlikely	Likely. modified intention to treat analysis.. Only patients in the full-analysis set (FAS) analysed.
Herrmann, 2013	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, modified intention to treat analysis.
Vercelletto, 2011	Random allocation using a list of random numbers	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, modified intention to treat analysis.
Fox, 2012	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, modified intention to treat analysis.

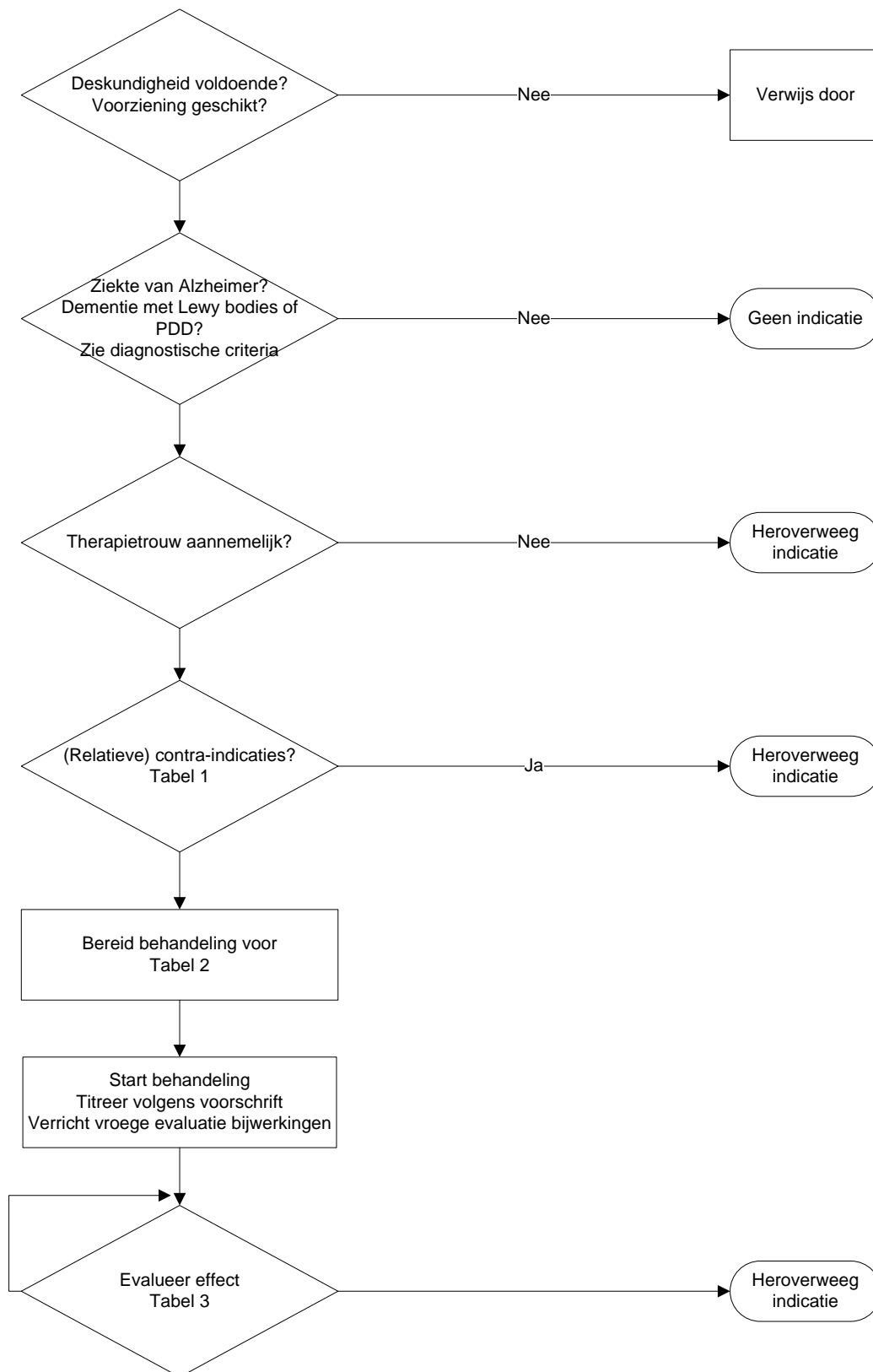
Kwaliteitsbeoordeling systematic reviews Memantine

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kim, 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
- 5 2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
- 10 7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
- 15 9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Stroomdiagram 4.1 Symptomatische therapie met cholinesteraseremmers en memantine



Tabel 4.2 Relatieve contra-indicaties

<i>Cholinesteraseremmers</i>
• Epilepsie
• Maag-/darmulcera
• Ernstige astma of obstructieve longziekten
• Urinewegobstructie, bijvoorbeeld vanwege prostaathypertrofie
• Wegrakingen, mogelijk door bardycardie
• Aanwijzingen voor ondervoeding
<i>Memantine</i>
• Epilepsie

Tabel 4.3 Voorbereiding behandeling

• Check op gebruik van anticholinerge medicatie en stop of vervang waar mogelijk
• Bespreek verwachtingen, evaluatie en stopcriteria en voorzie de patiënt van schriftelijke medicatie-informatie
• Bespreek bijwerkingen en voorzie de patiënt van schriftelijke informatie
• Leg lichaamsgewicht en hartfrequentie vast
• Verricht klinimetrie in minimaal twee domeinen: instrumentele ADL, cognitie en/of neuropsychiatrische symptomen (afhankelijk van doelsymptomen)
• Kom tot een globaal klinisch oordeel
• Maak een keuze voor een cholinesteraseremmer of voor memantine
○ Rivastigmine, galantamine en donepezil zijn geregistreerd voor toepassing bij lichte tot matig-ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer
○ Memantine is geregistreerd voor toepassing bij matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer
○ Rivastigminekan worden gebruikt bij de behandeling van dementie met Lewy bodies en Parkinsondementie

Tabel 4.4 Evalueer effect

• Stopcriteria aanwezig?
○ Ernstige of hinderlijke bijwerkingen
○ Minimaal effectieve dosering niet bereikt
○ Sterke verslechtering binnen enkele maanden van cognitie en/of ADL
○ Onvoldoende therapietrouw
○ Slechte klinische conditie
• Herhaal klinimetrie in de twee domeinen en leg globaal klinisch oordeel vast
• Controleer lichaamsgewicht en hartfrequentie
• Evalueer de meetresultaten en beslis over continuering
• Voorzie de patiënt van schriftelijke informatie

4.2 Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen

Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze interventies zijn bewezen effectief voor het behandelen van niet-cognitieve symptomen van dementie?

Inleiding

Veel patiënten met dementie ontwikkelen op enig moment in het beloop van het ziekteproces problemen zoals angst, agressie, depressie, apathie, prikkelbaarheid, motorische onrust en/of psychose, dag-nacht omkering, roepgedrag, dwalen, ontremming (Robert, 2005), samen aangeduid met de neutrale term neuropsychiatrische symptomen of ontregeld gedrag. Deze symptomen geven veel ongemak voor zowel patiënt als mantelzorger, hebben een sterk negatieve invloed op de draaglast van de omgeving en zijn sterk geassocieerd met een verhoogde kans op institutionalisering (Robert, 2005). Goede diagnostiek van deze symptomen, ook in het kader van de diagnostiek van de onderliggende ziekten, zoals een FTD is het uitgangspunt (bijvoorbeeld met een NPO, indien dat uitvoerbaar is). Naast psychosociale interventies kan een medicamenteuze interventie een onderdeel zijn van de behandeling. Geneesmiddelen die (meestal off-label) worden voorschreven zijn antipsychotica, antidepressiva, anticonvulsiva, benzodiazepines, adrenerge beta-blokkers, cholinesteraseremmers, memantine en melatonine. Het potentiële effect van deze medicijnen moet afgewogen worden tegen het potentiële risico op bijwerkingen. Voorafgaand aan een medicamenteuze behandeling is volledige beoordeling van de patiënt nodig waarbij gezocht wordt naar een mogelijke oorzaak en waarbij de impact van de neuropsychiatrische symptomen op de patiënt met dementie ingeschat wordt. Het is belangrijk een concrete formulering van het probleem, de ernst, frequentie (bij voorkeur met de NeuroPsychiatric Inventory, de NPI-Q) en mogelijk uitlokkende factoren schriftelijk vast te leggen. Problemen als een delier, pijn, obstipatie, infectie of bijwerkingen van actuele medicatie moeten worden uitgesloten voor een medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen wordt overwogen. In tegenstelling tot de richtlijn uit 2005 beperkt dit hoofdstuk zich tot de beschrijving van antipsychotica, antidepressiva en anticonvulsiva en verwijzen wij ook graag naar de richtlijn "probleemgedrag van Verenso, waarin op een aantal van de genoemde punten concrete aanvullingen wordt gedaan (Verenso, 2008). Het effect van cholinesteraseremmers en memantine is opgenomen in het vorige hoofdstuk. Vanwege zeer beperkte beschikbaarheid van wetenschappelijk onderzoek naar effect van overige geneesmiddelen op neuropsychiatrische symptomen bij dementie worden deze niet beschreven in huidige richtlijn. Voor implementatie van de richtlijn zijn algemene aanbevelingen maar ten dele werkzaam. Op lokaal en regionaal niveau kan men veel beter de instrumenten die voor monitoring worden gebruikt en de frequentie van deze noodzakelijke herbeoordelingen van probleemgedrag afspreken. De kans op navolging wordt dan vele malen groter. Vandaar dat wij in dit hoofdstuk geen advies geven over welke van de vele klinimetrische instrumenten het beste gebruikt kan worden voor monitoring en hoe vaak, hoewel dit zowel bij het gebruik van antipsychotica, benzodiazepinen en antidepressiva aangewezen is.

Zoeken en selecteren

Ten opzichte van de richtlijn dementie uit 2005 is er nieuwe informatie wat betreft het gebruik van cholinesteraseremmers bij ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, bij dementie bij de ziekte van Parkinson en zijn er gegevens beschikbaar over langere follow-up. Sinds 2005 is

memantine onderzocht voor andere indicaties, zoals lichte tot matige ziekte van Alzheimer, dementie met Lewy bodies, dementie bij de ziekte van Parkinson, frontotemporale dementie en agitatie bij de ziekte van Alzheimer.

5 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag én de uitgangsvraag over neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen is gebruik gemaakt van resultaten uit de Scoping review Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor patiënten met dementie uitgevoerd door het Dutch Cochrane Centre (Langendam, 2011) en de NICE richtlijn van 2011 (NICE, 2011). Dit is aangevuld met een gezamenlijke literatuursearch naar RCT's vanaf september 2011 voor beide uitgangsvragen.

10

Relevante uitkomstmaten

Er is gekeken naar primaire en secundaire uitkomstmaten zoals cognitief functioneren (bijvoorbeeld gemeten met Alzheimer Disease Cognitive Assessment Scale, de ADAS-COG), algemeen dagelijks functioneren (bijvoorbeeld gemeten met de Clinical Dementia rating, de CDR, 15 neuropsychiatrische symptomen (bijvoorbeeld gemeten met de Neuropsychiatric Inventory, de NPI, belasting van mantelzorg en/of moment van permanente opname in verpleeghuis (bijvoorbeeld gemeten met de mantelzorg belasting schaal van Zarit) en kwaliteit van leven (bijvoorbeeld gemeten met de Quality of Life scale in Alzheimer Disease, de QOL-AD) .

20 De werkgroep achtte cognitief functioneren, algemeen dagelijks functioneren en neuropsychiatrische symptomen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en moment van permanente opname in verpleeghuis en kwaliteit van leven (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

25

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar RCT's en systematische reviews verschenen vanaf 2009. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 5. De literatuurzoekactie leverde 380 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 55 studies voorgeselecteerd, waarvan 27 over 30 neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen en 18 over antipsychotica, antidepressiva en anticonvulsiva. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 32 studies geëxcludeerd en 23 studies definitief geselecteerd, waarvan 12 over neurotransmitter-modulerende geneesmiddelen en 11 over antipsychotica, antidepressiva en anticonvulsiva. Sinds het uitvoeren van de search en de ontwikkeling van de richtlijn zijn nog een aantal belangrijke 35 studies gepubliceerd. Hierdoor zijn vijf studies toegevoegd, waardoor het totaal aantal geselecteerd studies 28 betreft.

4.2.1 Antipsychotica

Samenvatting literatuur

De wetenschappelijke onderbouwing in de NICE richtlijn van de effectiviteit van antipsychotica bij dementie berust op 20 studies (NICE, 2011). Het betreft studies naar effect van aripiprazole (N=464, leeftijd 55 tot 95 jaar, dosis tot 15mg/dag), olanzapine (N=1862, gemiddelde leeftijd 80 jaar, dosis 2.5 tot 10mg), quetiapine (N=62, gemiddelde leeftijd 83 jaar, dosis 50 tot 100 mg/dag), risperidon (N=1905, gemiddelde leeftijd 80 jaar, dosis 0.5 tot 2 mg) en haloperidol (N=555 effectiviteit en N=482 veiligheid, gemiddelde leeftijd 76 jaar, dosis 0,25 tot 6mg) op neuropsychiatrische symptomen bij ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie en gemengde etiologie. Een subanalyse is uitgevoerd naar effect van aripiprazole (N=464), olanzapine (N=1146) en risperidon (N=494) op neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Uit de gepoolde data van deze studies bleek dat risperidon (SMD -0.33 (-0.47 tot -0.20 op Neuropsychiatric Inventory (NPI)/Behavior pathology in Alzheimer's disease rating scale (BEHAVE-AD)), haloperidol (SMD -0.19 (-0.40 tot 0.01 op Behavioural symptoms), aripiprazole (SMD -0.19 (-0.38 tot -0.01 op (NPI/Nursing Home version (NH)) en olanzapine (SMD -0.09 (-0.23 tot 0.05) op NPI/BEHAVE-AD) effectiever zijn dan een placebo in het verminderen van neuropsychiatrische symptomen in het algemeen. Risperidon, aripiprazole en olanzapine zijn effectiever dan een placebo in het verminderen van psychotische symptomen (resp. SMD -0.07 (-0.22 tot 0.08), -0.08 (-0.26 tot 0.11) en -0.05 (-0.21 tot 0.11) op NPI/NH). Risperidon, haloperidol en olanzapine zijn effectiever dan een placebo in het verminderen van agressie/agitatie (resp. SMD -0.31 (-0.45 tot -0.17) op Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)), -0.31 (-0.49 tot -0.13) op agressie en -0.12 (-0.33 tot 0.08) op agitatie) en -0.09 (-0.34 tot 0.16) op CMAI).

Wanneer in de subgroep analyse bij patiënten met de ziekte van Alzheimer de resultaten van de post-hoc studie niet worden meegenomen zijn aripiprazole en olanzapine bewezen effectief op het verminderen van neuropsychiatrische symptomen (resp. SMD -0.19(-0.38 tot -0.01) en -0.06(-0.23 tot 0.12)), is aripiprazole bewezen effectief op het verminderen van psychotische symptomen (SMD -0.08(-0.26 tot 0.11)) en zijn risperidon en olanzapine bewezen effectief op het verminderen van agressie (resp SMD -0.14(-0.39 tot 0.11) en -0.09(-0.34 tot 0.16)). De grootte van het effect op neuropsychiatrische symptomen is echter gering. Studies waarin deze geneesmiddelen onderling worden vergeleken zijn niet opgenomen in de richtlijn. Patiënten stopten frequent met de studie vanwege het optreden van bijwerkingen (NNH 10 tot 34). De risico's op mortaliteit (NNH 50 tot 100) en cerebrovasculair accidenten (NNH 34 tot 100) bleken bovendien verhoogd.

In de Soping Review door Langendam et al (2011) wordt geconcludeerd dat antipsychotica veel worden voorgeschreven, maar weinig effectief zijn bij patiënten met dementie (Langendam, 2011). Deze conclusie berust op een systematische review van Gentile et al., uit 2010 met 30 RCT's met atypische antipsychotica. Vanwege methodologische onvolkomenheden concluderen de auteurs dat er onvoldoende bewijs is voor effectiviteit van atypische antipsychotica bij psychose en/of gedragsproblemen bij dementie. Haloperidol zorgt wel voor sedatie bij agressie, maar niet voor een algemene verbetering in het gedrag concluderen Lonergan et al., in 2002 op basis van een review met vijf placebogecontroleerde studies. Bovendien moet rekening gehouden worden met ernstige bijwerkingen zoals CVA en sterfte bij zowel atypische als klassieke antipsychotica. Dit risico is verhoogd bij patiënten met een vasculaire dementie en bij gebruik van een hogere dosis dan aanbevolen. Het risico op CVA is bij aanvang van behandeling

het hoogst en blijft verhoogd in de eerste 20 maanden van behandeling, en het risico op sterfte is verhoogd in de eerste 30 dagen van behandeling, tot mogelijk twee jaar (Mittal 2011).

5 In aanvulling op de NICE-richtlijn 2007 en de Scoping Review 2012 werd in juni 2012 een literatuursearch verricht naar RCT's en systematische reviews betrekking hebbend op medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie, gepubliceerd na 2009. Post-hoc analyses werden uitgesloten. Uit het aanvullende literatuur onderzoek naar effect van antipsychotica werden drie nieuwe studies geschikt bevonden voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.

10 Barak et al vergeleken risperidon (dosis 1 mg/dag, N=11 na uitval van 55%) met escitalopram (dosis 10mg/dag, N=16 na uitval van 25%) in een dubbelblinde gerandomiseerde studie, bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 78 jaar met de ziekte van Alzheimer (MMSE 5 tot 24) (Barak, 2011). Bij gebruik van zowel risperidon als escitalopram werd een significante afname
15 gevonden van neuropsychiatrische symptomen (21.3 vs. 17.4 op baseline en 16,9 vs. 9,6 resp. na zes weken op NPI totaal, -4,7 vs. -7,7 NPI score change (LOCF), $p=0.03$ en 0.004 resp.). Er was geen significant verschil tussen beide groepen ($p=0.28$).

20 Maher et al onderzochten in een systematische review bestaand uit 18 RCT's het effect en de veiligheid van atypische antipsychotica bij patiënten met dementie (gemiddelde N=238 (range 16-815, aripiprazole dosis 2 tot 15mg/dag, olanzapine dosis 1 tot 15mg/dag, quetiapine dosis 25 tot 600 mg/dag en risperidon dosis 0,5 tot 2,5 mg/dag) (Maher, 2011). De auteurs constateren een kleine, maar significante verbetering op de totale globale score bij behandeling met aripiprazole, olanzapine en risperidon (gepoolde schatting van effect grootte 0.12 tot 0.20 op
25 NPI of alternatieve BPSD schalen). De gemiddelde verbetering op de NPI bij behandeling met antipsychotica in vergelijking met baseline was 35% (verschil in gepoolde NPI totale score = 3.41 punten). Risperidon, aripiprazole en olanzapine geven een kleine, maar significante verbetering van agitatie (range van gepoolde effect grootte 0.19 tot 0.31) en psychotische symptomen (gepoolde effect grootte 0.20, 0.20 en 0.05 resp.). Er werden drie vergelijkende studies voor
30 olanzapine met risperidon en risperidon met quetiapine gevonden. Deze toonden geen significante verschillen. Resultaten van de vijf direct vergelijkende studies voor haloperidol en atypische antipsychotica waren inconsistent. De doseringen in de verschillende geïncludeerde studies waren verschillend, maar over het algemeen 50% lager dan de jong volwassenen dosering. Dit review laat tevens zien dat het gebruik van atypische antipsychotica bij demente
35 ouderen werd geassocieerd met een kleine, maar statistisch significante toename van het risico op mortaliteit (NNH=87). Het gebruik van atypische antipsychotica werd tevens geassocieerd met het optreden van CVA (NNH = 53 voor risperidon), cardiovasculaire bijwerkingen, sedatie, vermoeidheid, extrapiramidale symptomen (NNH = 10 voor olanzapine en NNH = 20 voor risperidon) en mictieproblemen (NNH range = 16 tot 36).

40

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat gerelateerd aan effectiviteit (cognitief functioneren, algemeen dagelijks functioneren en neuropsychiatrische symptomen) is als matig
45 beoordeeld, omdat in geen van de RCT's intention-to-treat analyse is toegepast. Bovendien was de loss to follow-up in de interventiegroep aanmerkelijk hoger dan in de controlegroep (55% vs 20%).

De studies van Lonergan (2002), Gentile (2010) en Mittal (2011) worden in de review van Langendam et al., gescoord met een '+', omdat de kwaliteit van data en methodologie van de voor de review gebruikte RCT's niet wordt beschreven. Hierdoor wordt de bewijskracht van deze studies als matig beoordeeld.

5

Conclusies

Matig GRADE	Het effect van antipsychotica bij de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met dementie is beperkt. Maher, 2011; Langendam, 2011
--------------------	---

Hoog GRADE	De antipsychotica aripirazole, olanzapine, risperidon en haloperidol hebben een beperkt effect op neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Er is geen klinisch relevant verschil tussen deze middelen aangetoond. Quetiapine is niet effectief bij de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Maher, 2011
-------------------	---

Matig GRADE	Agressie/Agitatie: Het is aannemelijk dat aripirazole, risperidon, olanzapine en haloperidol effectief zijn in het verminderen van agressie/agitatie bij patiënten met dementie. Risperidon is het enige geregistreerde antipsychoticum voor de indicatie agressie bij ziekte van Alzheimer. Maher, 2011; Langendam, 2011
--------------------	--

10

Matig GRADE	Psychose: Het is aannemelijk dat aripirazol, olanzapine,risperidon en haloperidol effectief zijn in het verminderen van psychotische symptomen bij dementie. Maher, 2011; Langendam, 2011
--------------------	--

Matig GRADE	Antipsychotica (atypische) worden bij ouderen met dementie geassocieerd met een kleine, maar statistisch significante toename van het risico op cerebrovasculaire aandoeningen en zowel atypische als klassieke antipsychotica resulteren zelfs in een verhoogde sterftekans. Langendam, 2011; Maher 2011
--------------------	--

Overwegingen

- 15 Door methodologische onvolkomenheden (onder andere grote heterogeniteit in patiënten (ernst van dementie) en behandelomstandigheden, variatie in meetinstrumenten en uitkomstmaten en gebruik van LOCF methode in analyse) is er onvoldoende sterk wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit van antipsychotica op neuropsychiatrische symptomen bij dementie. De beschikbare studies met antipsychotica zijn vaak kortdurend (twee
- 20 dagen tot één jaar), bevatten kleine patiëntenaantallen en vonden meestal plaats in een verpleeghuis setting. Er zijn onvoldoende kwalitatief goede studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van antipsychotica op neuropsychiatrische symptomen bij dementie onderling wordt vergeleken. Ondanks de beperkte wetenschappelijke onderbouwing in de literatuur wordt in de

praktijk wegens de ernst van neuropsychiatrische symptomen soms besloten tot een behandeling met antipsychotica. Risperidon is het enige geregistreerde antipsychoticum voor de indicatie agressie bij patiënten met ziekte van Alzheimer, alle andere antipsychotica bij dementie zijn off-label toepassingen.

5

Het is wetenschappelijk onvoldoende aangetoond hoe psychotische symptomen bij patiënten met dementie met Lewy bodies (DLB) of dementie bij de ziekte van Parkinson (PD) behandeld zouden moeten worden. Hoewel wetenschappelijk onderzoek naar effect van antipsychotica bij DLB en PD beperkt is en antipsychotica ernstige bijwerkingen kunnen geven bij DLB en PD (onder andere toename parkinsonisme en slaperigheid) wordt in de praktijk soms besloten tot een medicamenteuze behandeling (Mc Keith 2005). Een cholinesteraseremmer (CER) is vaak eerste keus. Als de psychotische symptomen ernstig zijn en niet reageren op behandeling met een CER, kan een behandeling met clozapine overwogen worden met aandacht voor overgevoeligheid voor bijwerkingen van antipsychotica. De voorkeur voor clozapine is gebaseerd op het beschikbare sterkere wetenschappelijke bewijs voor clozapine op vermindering van psychose bij de ziekte van Parkinson in vergelijking met quetiapine en olanzapine. Daarnaast wordt olanzapine in verschillende studies geassocieerd met toename van parkinsonisme. Clozapine is het enige geregistreerde antipsychoticum voor de indicatie psychoses bij de ziekte van Parkinson wanneer standaardtherapie heeft gefaald.

10

15

20

Wat betreft de veiligheid van antipsychotica bij ouderen met dementie bestaat er een associatie tussen (atypische) antipsychotica en een verhoogd risico op cerebrovasculaire aandoeningen. Aanwezigheid van vasculaire risicofactoren dienen in het maken van een keuze tot behandeling mee gewogen te worden. Zowel atypische als klassieke antipsychotica zijn geassocieerd met een verhoogde sterfte kans bij ouderen met dementie. Resultaten van onderzoeken met antipsychotica bij andere indicaties dan neuropsychiatrische symptomen bij dementie kunnen relevant zijn. Een evidence based rapport over antipsychotica (geneesmiddel beoordeling bij kwetsbare ouderen in het farmacotherapeutisch kompas) is beschikbaar op www.ephor.nl. Wanneer na afwegen van effect en mogelijke nadelen en in samenspraak met de patiënt en/of de vertegenwoordiger wordt besloten tot behandeling met een antipsychoticum is het belangrijk het effect en de potentiële bijwerkingen (onder andere sufheid, extrapiramidale symptomen, vallen, cognitie) periodiek te evalueren. Het is aan te raden antipsychotica voor een beperkte tijd voor te schrijven en te evalueren of voortzetting van het gebruik noodzakelijk is en dit voorafgaand aan behandeling vast te leggen. De keuze voor de duur van de behandeling met antipsychotica is afhankelijk van individuele factoren (onder andere ernst en type van neuropsychiatrische symptomen). In een observationele studie van Kleijer et al., 2009 bij 566 verpleeghuispatiënten die behandeld werden met antipsychotica werd een verbetering op gedragsscore gezien bij 18%, terwijl score verslechterde bij 47% na drie maanden in vergelijking met score voor de therapie. Patiënten met ernstige gedragsproblemen lieten vaker een verbetering zien dan patiënten met milde stoornissen. Na het staken van antipsychotica gebruik bleef 68% stabiel of verbeterde na drie maanden in vergelijking met scores vóór het staken. Deze resultaten komen overeen met studie van Ballard et al., (2004;2008) en Ruths et al., (2008). De richtlijn probleemgedrag van Verenso is te raadplegen voor suggesties omtrent maximale behandelduur met psychofarmaca (Verenso, 2008).

25

30

35

40

45

Aanbevelingen

Start enkel een medicamenteuze behandeling tegen ernstige neuropsychiatrische symptomen na diagnostiek en behandeling van een lichamelijke of medicamenteuze oorzaak en toepassing van psychosociale interventies en/of interventies in de omgeving.	Veiligheidsnorm
Geef antipsychotica in eerste instantie in een lage dosering bij behandeling van ernstige neuropsychiatrische symptomen.	
Geef bij psychose bij dementie als middel van eerste keus risperidon 0,5 tot 2 mg/dag.	
Geef bij agressie bij dementie als middel van eerste keus haloperidol 0,5 tot 3 mg/dag of risperidon 0,5 tot 2 mg/dag.	
5 Geef bij agressie bij dementie geen haloperidol of risperidon aan patiënten met een hypokinetisch rigide syndroom en bij patiënten met dementie met Lewy bodies.	Veiligheidsnorm
Geef bij neuropsychiatrische symptomen bij dementie met Lewy bodies of dementie bij de ziekte van Parkinson rivastigmine als middel van eerste keus. Overweeg bij onvoldoende effect clozapine bij deze patiëntengroep in een startdosering van 6,25 mg.	
Overweeg bij het gebruik van antipsychotica de toegenomen kans op cerebrovasculaire aandoeningen en verhoogde sterftkans.	Veiligheidsnorm
Evalueer periodiek of voortzetting van het gebruik van antipsychotica noodzakelijk is, waarbij een gebruik van maximaal drie maanden wordt gehanteerd.	

10

Literatuur

- Aarsland D, Ballard C, Rongve A, et al. Clinical trials of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012;12:492-501.
- 15 Ballard CG, Thomas A, Fossey J, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004;65:114-119.
- Ballard CG, Lana MM, Theodoulou M, et al. A randomised, blinded placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Medicine*, 2008;5:e76.
- Barak Y, Plopsi I, Tadger S, et al. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *Int Psychogeriatr*, 2011;15:1-5.
- 20 Gentile S. Second-generation antipsychotics in dementia: beyond safety concerns. A clinical, systematic review of efficacy data from randomised controlled trials. *Psychopharmacology*, 2010;212:119-129.
- Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, et al. The course of behavioral problems in elderly nursing home patients with dementia when treated with antipsychotics. *IntPsychoger*, 2009;21(5):931-40.
- 25 Langendam MW, Hooft L, Heus P, et al. Medicamenteuze en nietmedicamenteuze interventies voor patiënten met dementie: scoping review. *Dutch Cochrane Centre*, 2011.
- Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002;(2):CD002852.
- Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-label Uses in Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2011;306(12):1359-1369.
- 30 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*, 2005;65:1863-1872.
- Mittal V, Kurup L, Williamson D, et al. Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2011;26(1):10-28.

NICE, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease NICE technology appraisal guidance 217 (review of NICE technology appraisal guidance 111), March 2011.

Richtlijn Probleemgedrag. Verenso, 2012.

5 Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, et al. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur Psychiatry*, 2005;20(7):490-6.

Ruths S, Straand J, Nygaard HA, et al. Stopping antipsychotic drug therapy in demented nursing home patients: a randomized, placebo-controlled study – the Bergen Districts Nursing Home Study (BEDNURS). *Int Journal of Geriatric Psychiatry*, 2008;23(9):889-95.

Evidence tabellen
Intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Barak, 2011	<p><u>Type of study:</u> a six-week randomized, double-blind, controlled trial</p> <p><u>Setting:</u> Single center, 40 patients from a psychiatric inpatient setting in Israel</p> <p><u>Country:</u> Israel</p> <p><u>Source of funding:</u> This study was supported by an unrestricted educational grant from H. Lundbeck A/S.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Diagnosed AD (DSMIV); MMSE 5-24; signs and symptoms of psychosis, aggression or agitation that were severe enough to warrant hospitalization; delusions, hallucinations, aggression or agitation, which developed after the onset of dementia;</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> (a) diagnosis primary psychotic disorder (e.g. schizophrenia) or delirium; (b) psychosis, agitation or aggression (c) alcohol or substance abuse; and (d) previous treatment with the drugs under study</p> <p><u>N=40</u></p> <p><u>Intervention group:</u> N=20 Mean age ± SD: 80.1(6.2) Sex: % F 55 MMSE: 13.4(3.7)</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Risperidone</p> <p>0.5 mg once daily for the first week and then 1 mg once daily till study completion</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Escitalopram</p> <p>5 mg once daily for the first week and then 10 mg once daily until study completion</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> 6-weeks</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 13</p> <p><u>Intervention group:</u> <u>N (%): 11(55%)</u> completed</p> <p><u>Control group:</u> <u>N (%): 16(75%)</u> completed</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Yes, adverse events, consent withdrawn, transfer to nursing home, hospitalization</p> <p><u>Significant differences between groups?</u> No</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> NPI total score</p> <p>The mean NPI scores decreased significantly from baseline in both treatment groups over six weeks (escitalopram p=0.02; risperidone p=0.004)</p> <p>The treatment difference between groups in mean change from baseline was not statistically significant (p=0.28), although the improvement was greater in the risperidone-treated group.</p>	<p>Participants were permitted to continue cholinesterase inhibitors or memantine if they had been taking them for at least 12 weeks and at the same dose for at least 4 weeks prior to screening. Other psychotropics (except for clonazepam, used as a "hypnotic" only at bedtime) had to be discontinued prior to randomization.</p> <p>No adverse events in the escitalopram group, while in the risperidone group two patients suffered severe extrapyramidal symptoms and four patients suffered acute physical illness necessitating transfer to general hospital.</p>

		<u>Control group:</u> N=20 Mean age ± SD: 76.6(9.2) Sex: % F 60% MMSE: 15.6(5.3) <u>Groups comparable at baseline?</u> Yes					
--	--	---	--	--	--	--	--

Systematic reviews

Author, year	Design	Inclusion criteria	Quality	Results
Maher, 2011	Design: Systematic review on the efficacy and safety of atypical antipsychotic medications for off-label use. Objective: To evaluate the effect of cholinesterase inhibitors and memantine on the risk of falls, syncope, and related events	Outcomes: Neuropsychiatric Inventory (NPI) total score for the total global outcome, the NPI psychosis scale for the psychosis outcome, and the Cohen- Mansfield agitation inventory for the agitation outcome were used to pool the data across studies.	Search: adequate systematic search of MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials, with no language restriction, from inception through July 2009, to identify all randomized controlled trials of cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine, and tacrine) and the NMDA antagonist memantine, using the following terms and their variants: donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, memantine, dementia, Alzheimer, Lewy body, Parkinson, cognitive impairment, and randomized controlled trials Selection: adequate Quality assessment of individual studies: adequate	Eighteen placebo-controlled trials reported outcomes between 6 and 12 weeks of follow-up and were included in the pooled analyses. For aripiprazole, olanzapine, and risperidone, the pooled estimate of the effect size was small but statistically significant (range, 0.12-0.20). Aripiprazole: 0.20 (0.04 to 0.35) $I^2 = 22.1\%$; $P = .28$ Olanzapine: 0.12 (0 to 0.25) $I^2 = 0\%$; $P = .49$ Quetiapine: 0.11 (-0.02 to 0.24) $I^2 = 0\%$; $P = .63$ Risperidone: 0.19 (0 to 0.38) $I^2 = 74.6\%$; $P = .001$

Kwaliteitsbeoordeling interventiestudies antipsychotica

Study reference (first author, year of publication)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Indirectness: judge using GRADE	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis ⁵ (unlikely/likely/unclear)
Maher, 2011	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, individual treatment codes, were available to the investigator	Outcome; primary outcome measures were not relevant for the patient	Unlikely	Unlikely	Likely, modified intention to treat analysis.

Study reference (first author, year of publication)	Describe method of randomisation¹	Bias due to inadequate concealment of allocation² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation³ (unlikely/likely/unclear)	Indirectness: judge using GRADE	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis⁵ (unlikely/likely/unclear)
					since this was a single-blind study.				
Barak, 2011	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, LOCF was used. Moreover, lost to follow up was higher in respirdone group (55% vs 20%)	Likely, modified intention to treat analysis.

Kwaliteitsbeoordeling systematic reviews antipsychotica

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/ No applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Maier, 2011	Yes	Yes	Yes	No	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

4.2.2 Antidepressiva

Samenvatting van de literatuur

De wetenschappelijke onderbouwing in de NICE richtlijn over de effectiviteit van antidepressiva op depressie of angst bij patiënten met dementie berust op de systematische review van Bains et al (2003)(NICE, 2011). Het betreft vier gerandomiseerde studies met respectievelijk sertraline tot 150 mg/dag, clomipramine 100mg/dag, fluoxetine 40mg/dag en imipramine 83 mg/dag bij patiënten met leeftijd van 71 tot 80 jaar met dementie (volgens DSM criteria) of ziekte van Alzheimer. De gepoolde resultaten tonen een afname van depressieve symptomen ten gunste van behandelgroep (SMD -0.20 op Hamilton Depressie Schaal en -0.79 op Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)). In de NICE-richtlijn wordt geadviseerd patiënten met een dementie die een depressieve stoornis hebben met een antidepressivum te behandelen na analyse van voor- en nadelen. Geadviseerd wordt antidepressiva met een anticholinerg effect te vermijden vanwege risico op verslechtering van cognitie.

In de conclusie van de Scoping Review (Langendam, 2011) wordt vermeld dat er weinig recente reviews gepubliceerd zijn over de werkzaamheid van antidepressiva voor depressie bij dementie. Antidepressiva zijn mogelijk effectief in het verminderen van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Deze conclusie berust op twee reviews van Henry et al., en Seitz et al., (Henry, 2011; Seitz, 2011).

De review van Henry includeerde 15 RCT's met een SSRI (9 placebogecontroleerd en zes actief gecontroleerde studies (vergelijking met haloperidol (2), met risperidon (2), met trazodon (1) en piracetam (1)). In drie RCT's werd het effect van trazodon onderzocht (twee in vergelijking met haloperidol en één placebo-gecontroleerde studie (Lebert, 2004)). In de laatstgenoemde studie (N=31) werd bij patiënten met frontotemporale dementie (FTD) bij behandeling met trazodon (dosis 300mg/dag, studieduur 12 weken) een afname van neuropsychiatrische symptomen gevonden in vergelijking met de placebogroep. Resultaten van twee studies naar effect van paroxetine bij patiënten met FTD zijn niet conclusief. Samengevat wordt in tenminste acht RCT's met een SSRI bij patiënten met ziekte van Alzheimer, niet gespecificeerd type dementie en frontotemporale dementie en in drie RCT's met trazodon bij patiënten met niet gespecificeerd type dementie en frontotemporale dementie, een gunstig effect gevonden op 'Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)'. Antidepressiva werden in tenminste 13 van de 18 studies goed verdragen.

De Cochrane review van Seitz naar het effect van antidepressiva op agitatie en psychose bij dementie includeerde negen trials (N=692), vijf studies vergeleken SSRI met placebo en twee studies (sertraline en citalopram) werden gecombineerd tot een meta-analyse voor de uitkomstmaat verandering in Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) score. Er werd een significant verschil gevonden in het voordeel van antidepressiva op agitatie (mean difference (MD) -0.89 (-1.22 tot -0.57) op CMAI). Er werd geen verschil tussen behandeling met SSRI en placebo gevonden in de studie waarin neuropsychiatrische symptomen met NPI en Behavioral Pathology in Dementia scales werden gemeten. In actief gecontroleerde studies naar effectiviteit van SSRIs in vergelijking tot atypische (één studie met risperidon) en klassieke antipsychotica (drie studies) werd geen verschil in effectiviteit of studie uitval ten gevolge van bijwerkingen gevonden. Het bewijs samenvattend concluderen auteurs dat er relatief weinig studies zijn naar het effect van antidepressiva voor behandeling van agitatie en psychose bij dementie. De SSRIs sertraline en citalopram zijn in vergelijking met placebo geassocieerd met een vermindering van agitatie in twee studies. Zowel SSRIs als trazodon worden in vergelijking met placebo, klassieke en atypische antipsychotica redelijk goed verdragen.

In aanvulling op de NICE-richtlijn en de Scoping Review werd in juni 2012 een literatuursearch verricht naar RCT's en systematische reviews betrekking hebbend op medicamenteuze behandeling van depressieve of neuropsychiatrische symptomen bij dementie, gepubliceerd na 2009. Uit het aanvullende literatuur onderzoek naar effect van antidepressiva werden drie
5 nieuwe studies geschikt bevonden voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.

Rosenberg et al., vergeleken sertraline (dosis 100mg, N= 64 na uitval van N=3) met placebo (N= 60 na uitval van N=4) in een dubbel geblindeerde gerandomiseerde studie, bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 77 jaar met de ziekte van Alzheimer (MMSE 10 tot 26) (Rosenberg,
10 2010). Er werd geen verschil in effect gevonden tussen sertraline en placebo behandeling na een studie duur van 12 weken op mADCS-CGIC en Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD).

In een RCT van Banerjee et al., in 2011 werd de effectiviteit en veiligheid van sertraline (gemiddeld 70 mg/dag, N=107) en mirtazapine (gemiddelde dosis 24 mg/dag, N=108)
15 onderzocht bij depressieve patiënten met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar met een mogelijke of waarschijnlijke ziekte van Alzheimer (Banerjee, 2011). Uitval was 35% in sertraline groep, 29% in mirtazapine groep en 24% in placebo groep. Na dertien weken was de verbetering van de CSDD score in de placebogroep (-5,6) het grootst in vergelijking met sertraline (-3,9) en mirtazapine (-5,0). In week 39 was de verbetering van de CSDD score -4,8 respectievelijk -4,0 en -
20 5,0 voor de placebo-, sertraline- en mirtazapinegroep. De auteurs concluderen dat sertraline en mirtazapine, in vergelijking met placebo, geen significante effectiviteit bij depressieve ouderen met dementie laat zien. In de placebo groep traden minder bijwerkingen op (26%) dan in de sertraline- (43%, p=0.01) en mirtazapinegroep (41%, p=0.03).

In een meta-analyse van Nelson et al., (N=330, 2x TCA, 4x SSRI en 1x venlafaxine, gemiddelde
25 leeftijd 70 tot 89 jaar, studieduur 6 tot 12 weken) werden zeven RCT's geïncludeerd waarin het effect van antidepressiva bij patiënten met dementie en een depressie werd onderzocht (Nelson, 2011). Vijf van de zeven studies lieten geen significant effect van antidepressiva bij
30 depressieve patiënten met dementie in vergelijking met placebo zien. Het optreden van bijwerkingen was in beide groepen laag en niet significant verschillend. De auteurs concluderen dat effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressieve ouderen met dementie niet kan worden aangetoond.

35 **Bewijskracht van de literatuur**

De bewijskracht met betrekking tot de effectiviteit werd als matig beschouwd, omdat in de studie van Rosenberg sprake is van indirectheid vanwege een niet representatieve studiepopulatie.

40 De studie van Herny (2011) wordt in de review van Langendam et al., gescoord met een '+', omdat de kwaliteit van data en methodologie van de voor de review gebruikte RCT's niet wordt beschreven. Hierdoor wordt de bewijskracht van deze studie als matig beoordeeld. De studie van Seitz wordt met '++' beoordeeld omdat dit een Cochrane review betreft. Hierdoor wordt de bewijskracht van deze studies als hoog beoordeeld.

45

Conclusies

Matig GRADE	De effectiviteit van antidepressiva op symptomen van een depressie bij patiënten met een dementie is niet aangetoond. Rosenberg 2010, Banerjee 2011 Nelson 2011
Hoog GRADE	Het is aannemelijk dat SSRIs effectief zijn in het verminderen van neuropsychiatrische symptomen in het algemeen bij dementie. De SSRIs citalopram en sertraline zijn effectief in het verminderen van agitatie bij dementie. Henry 2011, Seitz, 2011
Matig GRADE	Eén RCT die het effect van trazodon met placebo vergeleek bij patiënten met een frontotemporale dementie liet een vermindering van neuropsychiatrische symptomen zien. Henry, 2011

5

Overwegingen

Er is slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van antidepressiva bij patiënten met dementie wordt onderzocht. De beschikbare studies bevatten kleine patiëntaantallen en zijn kort van duur. In alle studies zijn deelnemers thuis- of in verzorgingshuis
10 wonende patiënten. De resultaten van reviews zijn niet conclusief, onder andere door grote variatie in studiepopulatie (ernst depressie, comorbiditeit), verschillende studiemethodes en onvoldoende power van studies.

Aangezien zowel het onderscheid tussen een depressie en beginnende dementie als het
15 herkennen van een depressie bij dementie moeilijk is en een diagnose depressie niet betrouwbaar gesteld kan worden bij vergevorderde dementie, kan wanneer niet-medicamenteuze interventies onvoldoende effectief zijn een medicamenteuze behandeling worden overwogen bij een verdenking op een depressie. Voorafgaand aan behandeling moeten de voorwaarden (zoals therapietrouw) en verwachtingen (zoals tijd tot effect) van een
20 behandeling met antidepressiva met patiënt en/of vertegenwoordiger besproken worden. Hierbij is het van belang om doelsymptomen en duur van behandeling van tevoren vast te leggen. Een behandeling met antidepressiva bij dementie vraagt om een zorgvuldige monitoring van potentiële bijwerkingen. Er geldt hier dezelfde monitor en afbouw verplichting als bij antipsychotica. Het is aan te bevelen om bij een patiënt met dementie bij wie de diagnose
25 depressie met voldoende zekerheid is gesteld, de Multidisciplinaire richtlijn depressie GGZ en addendum ouderen te raadplegen. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met een milde tot matige ernst van dementie en ernstige klinische depressie.

Op basis van de beschikbare literatuur, kan trazodon overwogen worden bij ernstige
30 neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met een frontotemporale dementie.

Resultaten van onderzoeken met antidepressiva bij patiënten zonder dementie kunnen relevant zijn. Evidence based rapporten over SSRIs en TCAs (geneesmiddel beoordeling bij kwetsbare ouderen in het farmacotherapeutisch kompas) zijn beschikbaar op www.ephor.nl.

Antidepressiva met een anticholinerg effect zijn ongewenst bij patiënten met een dementie vanwege nadelig effect op cognitie. Anticholinerge effecten zijn het sterkst bij het tricyclische antipsychoticum amitriptyline en het minst sterk bij het tricyclische antipsychoticum nortriptyline.

5

Aanbevelingen

Wanneer er sprake is van een depressie bij dementie moet deze behandeld worden. Wanneer deze ernstig is en niet-farmacologische interventies onvoldoende werkzaam zijn kan een behandeling met een antidepressivum worden overwogen.	
--	--

Start een antidepressivum bij dementie uitsluitend na vastleggen van doelsymptomen en behandelduur. Evalueer effect en potentiële bijwerkingen van antidepressiva periodiek.	
--	--

Het is raadzaam de behandeling van een depressie bij dementie volgens de multidisciplinaire richtlijn depressie uit te voeren, met uitzondering van gebruik van de anticholinerg werkzame tricyclische antidepressiva (zie onder).	
--	--

SSRIs kunnen overwogen worden bij ernstige neuropsychiatrische symptomen bij dementie. Citalopram en sertraline kunnen overwogen worden bij agitatie bij dementie.	
--	--

10

Antidepressiva met een anticholinerg effect zijn potentieel ongewenst vanwege een nadelig effect op cognitie.	Veiligheidsnorm
---	-----------------

Evalueer periodiek of voortzetting van het gebruik van antidepressiva bij dementie noodzakelijk is, waarbij even als bij antipsychotica een periode van maximaal drie maanden tot her-evaluatie wordt gehanteerd.	
---	--

Literatuur

- 15 Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia (review). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009; Issue 1: CD003944.
- Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTASADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 378:403-411.
- 20 Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2011; 26(3):169-83.
- Langendam MW, Hooft L, Heus P, et al. Medicamenteuze en nietmedicamenteuze interventies voor patiënten met dementie: scoping review. Dutch Cochrane Centre, 2011.
- 25 Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 18(4): CD004990.
- Multidisciplinaire richtlijn Depressie 2012 (Tweede revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. Utrecht: Trimbos-instituut. ADDENDUM Ouderen bij MDR Depressie (2008).
- 30 Nelson JC, Devanand DP. A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressant Studies In People with Depression and Dementia. *JAGS*, 2011; 59:577-585.
- NICE, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease NICE technology appraisal guidance 217 (review of NICE technology appraisal guidance 111), March 2011.
- Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010; 18(2):136-45.
- 35 Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 16(2): CD008191.

Evidence tabellen Intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Rosenberg, 2010	<p><u>Type of study:</u> multicenter, 12-week double-blind, placebo-controlled antidepressant trial of sertraline for depression in 5 academic centers in the United States.</p> <p><u>Country:</u> US</p> <p><u>Source of funding:</u> This work was supported by grants from National Institute of Mental Health</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> MMSE 10-26; AD according to DSM-IV;</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>N=131</p> <p><u>Intervention group:</u> N=67</p> <p>Mean age ± SD: 76.5(8.0)</p> <p>Sex: % F 59.7%</p> <p>MMSE: 20.6(4.5)</p> <p><u>Control group:</u> N=64</p> <p>Mean age ± SD: 78.2(8.0)</p> <p>Sex: % F: 48.4%</p> <p>MMSE: 19.3(4.8)</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Sertraline</p> <p>50-mg sertraline daily for 1 week, and then increased to the target dose of 100-mg sertraline</p> <p>Visits occurred at baseline and at 2, 4, 8, and 12 weeks after randomization.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Placebo</p> <p>Identical procedure</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> 12-weeks</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Seven participants (5%) were lost to follow-up during the first 12 weeks of the study (three sertraline treated and four placebo treated).</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u></p> <p><u>Significant differences between groups?</u> The proportion of patients discontinuing study medications before Week 12 did not differ significantly between treatment groups (Fisher's exact test, p=0.64).</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>The primary efficacy outcome was the comparison for the two groups at Week 12 of ratings on the mood domain of the mADCS-CGIC</p> <p>Tthe repeated measures of CSDD scores at baseline and Weeks 2, 4, 8, and 12 and 2) the proportion of patients in remission at Week 12, defined as a patient having a CSDD score ≤6 and mADCS-CGIC ≤2</p> <p>Results mADCS-CGIC ratings (odd ratio):[OR+1.01], 95% confidence interval [CI]: 0.52–1.97, p=0.98),</p> <p>CSDD scores (median difference at 12 weeks 1.2, 95% CI: 1.65–4.05, p=0.41)</p> <p>remission at 12 weeks of follow-up (OR=2.06, 95% CI: 0.84–5.04, p=0.11)</p>	
Banerjee, 2011	<p><u>Type of study:</u> parallel-group, double-blind, placebo-controlled, Health Technology Assessment Study of the</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Probable or possible AD (NINCDS-ADRDA) with depression (≥4 wks)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> clinically too critical for randomisation;</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>The target doses were 150 mg per day for sertraline and 45 mg per day for mirtazapine. Participants aimed to take six tablets orally once a day (up to</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Placebo</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> 13-week and 39-week follow-up.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u></p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>The primary outcome was clinical effectiveness of sertraline and mirtazapine in terms of reduction of depression as measured by</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Use of Antidepressants for Depression in Dementia</p> <p><u>Setting:</u> Participants from old-age psychiatry services in nine UK National Health Service clinical centres in England</p> <p><u>Country:</u> UK</p> <p><u>Source of funding:</u> UK National Institute of Health Research HTA Programme.</p>	<p>N=664 screened; 326 randomized</p> <p><u>Sertraline group:</u> N=107 Mean age \pm SD: 80(8.4) Sex: % M: 32%</p> <p>CSDD: 12.8(3.6) CSDD\geq12(%): 42 CSDD\geq12(%):58</p> <p><u>Mirtazapine group:</u> N=108 Mean age \pm SD: 79(8.4) Sex: % M: 29%</p> <p>CSDD: 12.5(3.7) CSDD\geq12(%): 50 CSDD\geq12(%): 50</p> <p><u>Control group:</u> N=11 Mean age \pm SD: 79(8.8) Sex: % M: 36%</p> <p>CSDD: 13.6(5.2) CSDD\geq12(%):39 CSDD\geq12(%):61</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	<p>three doses of sertraline 50 mg or sertraline placebo and up to three doses of mirtazapine 15 mg or mirtazapine placebo).</p>		<p><u>Sertraline group:</u> N (%): 35%</p> <p><u>Mirtazapine group:</u> N (%):29%</p> <p><u>Control group:</u> N (%):24%</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Yes</p> <p><u>Significant differences between groups?</u> No</p>	<p>CSDD score.</p> <p>Results Severity of depression decreased in all three intervention groups compared with baseline. The primary outcome, sertraline and mirtazapine did not differ from placebo or from each other.</p> <p><u>Mean difference from placebo (SE, 95% CI; p value)</u> <u>Sertraline group:</u> 13 weeks: 1.17 (0.72, -0.23 to 2.58; 0.10) 39 weeks: 0.37 (0.76,-1.12 to 1.87; 0.62)</p> <p><u>Mean difference from placebo (SE, 95% CI; p value)</u> <u>Mirtazapine group:</u> 13 weeks: 0.01 (0.70,-1.37 to 1.38; 0.99) 39 weeks: -0.66 (0.74, -2.12 to 0.79; 0.37)</p>	

Kwaliteitsbeoordeling interventiestudies antidepressiva

Study reference (first author, year of publication)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Indirectness: judge using GRADE	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis ⁵ (unlikely/likely/unclear)
Rosenberg, 2010	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Patients: participants comprised of a sample of convenience in US academic centers. May not generalize to other settings.	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Banerjee, 2011	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

4.2.3 Anticonvulsiva

Samenvatting literatuur

De wetenschappelijke onderbouwing in de NICE richtlijn van de effectiviteit van anticonvulsiva/stemmingsstabilisatoren op neuropsychiatrische symptomen (agitatie) bij patiënten met dementie berust op de systematische review van Sink et al., 2005. Het betreft twee RCT's met carbamazepine in dosis 304 mg/dag en 388 mg/dag (Tariot 1998, Olin 2001) en drie RCT's met valproïnezuur in dosis 826mg/dag, 1000mg/dag en 480 mg/dag respectievelijk (Porsteinsson 2001, Tariot 2001, Sival 2002) bij patiënten met dementie (ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie of gemengde etiologie). Nieuwe RCT's werden niet gevonden. Het bewijs voor effectiviteit van carbamazepine op agitatie is inconsistent. Behandeling met valproïnezuur gaf in vergelijking met placebo geen afname van agitatie.

In de conclusie van de scoping review wordt vermeld dat er onvoldoende bewijs is voor anticonvulsiva als stemmings-stabilisatoren bij agitatie bij dementie (Langendam, 2011). Deze conclusie berust op een systematische review van Konovalov et al., 2008 naar het effect van anticonvulsiva op probleemgedrag en een systematische review van Lonergan et al., 2009 naar het effect van valproïnezuur op agitatie bij dementie. Konovalov concludeert op basis van twee RCT's met carbamazepine dat effectiviteit inconsistent is (Tariot, 1998: N=51, afname van 7.7 punten op Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) vs 0.9 in placebogroep en 77% verbetering op CGIC vs 21% in placebogroep en Olin 2001: N=21, geen significante verschillen op BPRS en CGIC). In de behandelgroep traden significant meer bijwerkingen op (59 vs 29%, p=0.03). Konovalov concludeert op basis van vijf RCT's met valproïnezuur (Porstienson, 2001; Tariot, 2001; Sival, 2002; Tariot, 2005; Hermann, 2007) dat dit middel niet effectief is. Vier RCT's tonen geen verschil en de recentste studie toont een significante verslechtering op agitatie gemeten met NPI in valproïnezuurgroep in vergelijking met placebo (p=0.04).

Lonergan et al., concluderen op basis van gepoolde resultaten in een nieuwe meta-analyse dat valproïnezuur in vergelijking met placebo geen verbetering geeft van agitatie bij dementie. Daarnaast wordt gebruik van valproïnezuur geassocieerd met toename van bijwerkingen (vallen, infecties en gastro-intestinale problemen), die niet altijd aan de serumspiegel gerelateerd zijn. In aanvulling op de NICE-richtlijn en de Scoping Review werd in juni 2012 een literatuursearch verricht naar RCT's en systematische reviews betrekking hebbend op medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie, gepubliceerd na 2009. Uit het aanvullende literatuuronderzoek naar effect van anticonvulsiva werden twee nieuwe studies geschikt bevonden voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.

Mowla et al., vergeleken topiramaat (gemiddelde dosis 44 mg/dag, range 25 tot 50 mg, N=21) met risperidon (gemiddelde dosis 1,9 mg/dag, range 1 tot 2 mg, N=20) in een gerandomiseerde studie van acht weken, bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar met de ziekte van Alzheimer (MMSE 10 tot 26) (Mowla, 2010). De studie uitval was lager dan 20%. Bij gebruik van zowel topiramaat als risperion werd een significante afname gevonden van neuropsychiatrische symptomen (51.6 vs. 50.8 resp. op baseline en 41.1 vs. 38.0 resp. na acht weken op NPI totaal, p<0.001 beiden) en agitatie (58.6 vs. 54.1 resp op baseline CMAI en 53.0 en 48.0 resp na acht weken op CMAI, p=0.003 en 0.001 resp.). Het verschil tussen topiramaat en risperidon op neuropsychiatrische symptomen en agitatie was niet statistisch significant (p=0.53 en p=0.93 resp)

Tariot et al., vergeleken valproïnezuur (gemiddelde dosis 250mg/dag, N=153) met placebo (N=160) in een gerandomiseerde studie, bij patiënten met gemiddelde leeftijd van 76 jaar met

5 mogelijk of waarschijnlijk de ziekte van Alzheimer zonder agitatie of psychose (Tariot, 2011). Uitval was 61,4 % en 60,6% in respectievelijk valproïnezuur- en placebogroep. Er werd geen verschil gevonden in tijd tot optreden van agitatie of psychose tussen beide groepen bij een studie duur van 24 maanden. Bij behandeling met valproïnezuur traden meer bijwerkingen op als somnolentie, loopstoornissen, tremor, diarree en verzwakking.

Bewijskracht literatuur

10 De bewijskracht met betrekking tot de effectiviteit werd als matig beschouwd, omdat in de studie van Mowla sprake is van imprecisie en intention-to-treat niet werd toegepast.

15 De studie van Konovalov (2008) wordt in de review van Langendam et al., gescoord met een '+', omdat de kwaliteit van data en methodologie van de voor de review gebruikte RCT's niet wordt beschreven. Hierdoor wordt de bewijskracht van deze studie als matig beoordeeld. De studie van Lonergan (2009) wordt met '++' beoordeeld. Echter, omdat dit een review zonder primair onderzoek betreft wordt de bewijskracht van deze studies als zeer laag beoordeeld.

Conclusies

Matig GRADE	Het bewijs voor effectiviteit van carbamazepine op agitatie bij patiënten met dementie is inconsistent. Konovalov, 2008
--------------------	--

Matig GRADE	Valproïnezuur heeft geen effect op agitatie bij dementie noch bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Valproïnezuur heeft bovendien veel bijwerkingen. Konovalov, 2008; Lonergan, 2009; Tariot, 2011
--------------------	--

Laag GRADE	Eén kleine RCT die topiramaat met risperidon vergeleek, liet bij patiënten met de ziekte van Alzheimer een afname zien van neuropsychiatrische symptomen in beide groepen. Mowla, 2010
-------------------	---

Overwegingen

25 Er zijn slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van anticonvulsiva bij patiënten met dementie wordt onderzocht. De beschikbare studies bevatten kleine patiëntaantallen en hebben vaak een korte studieduur (één RCT 24 maanden, overige studies maximaal acht weken). Een deel van de studies heeft methodologische beperkingen. Derhalve is er onvoldoende bewijs voor effectiviteit. Bovendien gaat het gebruik van anticonvulsiva, in lagere doseringen dan bij het indicatiegebied epilepsie, met significant meer bijwerkingen
30 gepaard dan placebogebruik. Topiramaat (25 tot 50 mg/dag) is mogelijk een alternatieve keuze in geval antipsychotica of antidepressiva ineffectief zijn of bijwerkingen geven. Voor een aanbeveling is echter nog meer onderzoek nodig.

Aanbevelingen

Gebruik geen valproïnezuur en carbamazepine bij de behandeling van agitatie bij dementie.	Veiligheidsnorm
---	-----------------

Literatuur

- 5 Konovalov S, Muralee S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr*, 2008;20(2):293-308.
- Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2009;8(3):CD003945.
- 10 Mowla A, Pani A. Comparison of topiramate and risperidone for the treatment of behavioural disturbances of patients with Alzheimer disease: a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(1):40-3.
- Tariot PN, Schneider LS, Cummings J, et al. Chronic divalproex sodium to attenuate agitation and clinical progression of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2011;68(8):853-61.

Evidence tabellen Intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Mowla, 2010	<p><u>Type of study:</u> Double-blind randomized trial</p> <p><u>Setting:</u> The patients were referred to Abolfazl Clinic, affiliated with Bushehr university of Medical Sciences (Iran)</p> <p><u>Country:</u> Iran</p> <p><u>Source of funding:</u> Unknown</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Diagnosis of AD (DSMIV) MMSE 10-26, NPI >1 in sub items relating to delusions, hallucinations, agitation/aggression, and irritability/liability</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> dementia of other etiology, organic diseases (tumors, infectious diseases, brain trauma, epilepsy, cerebrovascular malformations, and alcohol or drug abuse), or other psychiatric disorders including major or minor depressive disorder, any medication in the past 4 weeks</p> <p><u>N=</u> 48</p> <p><u>Intervention group:</u> N=25</p> <p>Mean age ± SD: 75.2(3.0) Sex: % F: 61.9</p> <p>Other important characteristics: NPI1: 23.9(3.6) NPI2:27.2 (3.8) NPI total: 50.8(4.9) CMAI: 58.6(4.2) MMSE: 18.6(2.9)</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Topiramate</p> <p>The starting dose of topiramate was 25 mg/d. The dosage was increased to 50 mg/d in 2 weeks. Downward titration for substantial (intolerable) adverse effects was allowed. Five patients did not tolerate 50 mg/d of topiramate, so the dose was reduced to 25 mg/d. The mean and range of the dose of topiramate were 44.04 and 25 to 50 mg/d, respectively. The patients took the pill once a day at bedtime.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Risperidone</p> <p>The starting dose of risperidone was 0.25 mg/d. The dosage was doubled each week until 2 mg/d. Downward titration for substantial adverse effects was allowed. Two patients did not tolerate dosage of more than 1 mg. The mean and range of the dose of risperidone were 1.9 and 1 to 2 mg/d, respectively. The patients took the pill once a day at bedtime.</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> Follow-up occurred 2, 4, and 6 weeks after the baseline measurements. The final testing session was set at the end of week 8.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 7 out of 48</p> <p><u>Intervention group:</u> <u>N (%)</u>: 21 (84%) completed</p> <p><u>Control group:</u> <u>N (%)</u>: 20 (87%)</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u></p> <p><u>Significant differences between groups?</u></p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> NPI1 NPI2 NPI total CMAI CGI-2</p> <p>Results Both groups showed significant improvement in all outcome measures. There were no significant changes in MMSE taking topiramate or risperidone during the trial.</p> <p>After 8 weeks of treatment, patients of both groups reported comparable significant improvement on outcome measures: NPI1: p=0.574 NPI2 p=0.456 NPI total: p=0.531 CMAI p=0.927 MMSE: p=0.479 CGI-2 p=0.654</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Only using MMSE for assessing cognitive change; • No use of placebo • mixed study population with psychosis and behavioural disturbances

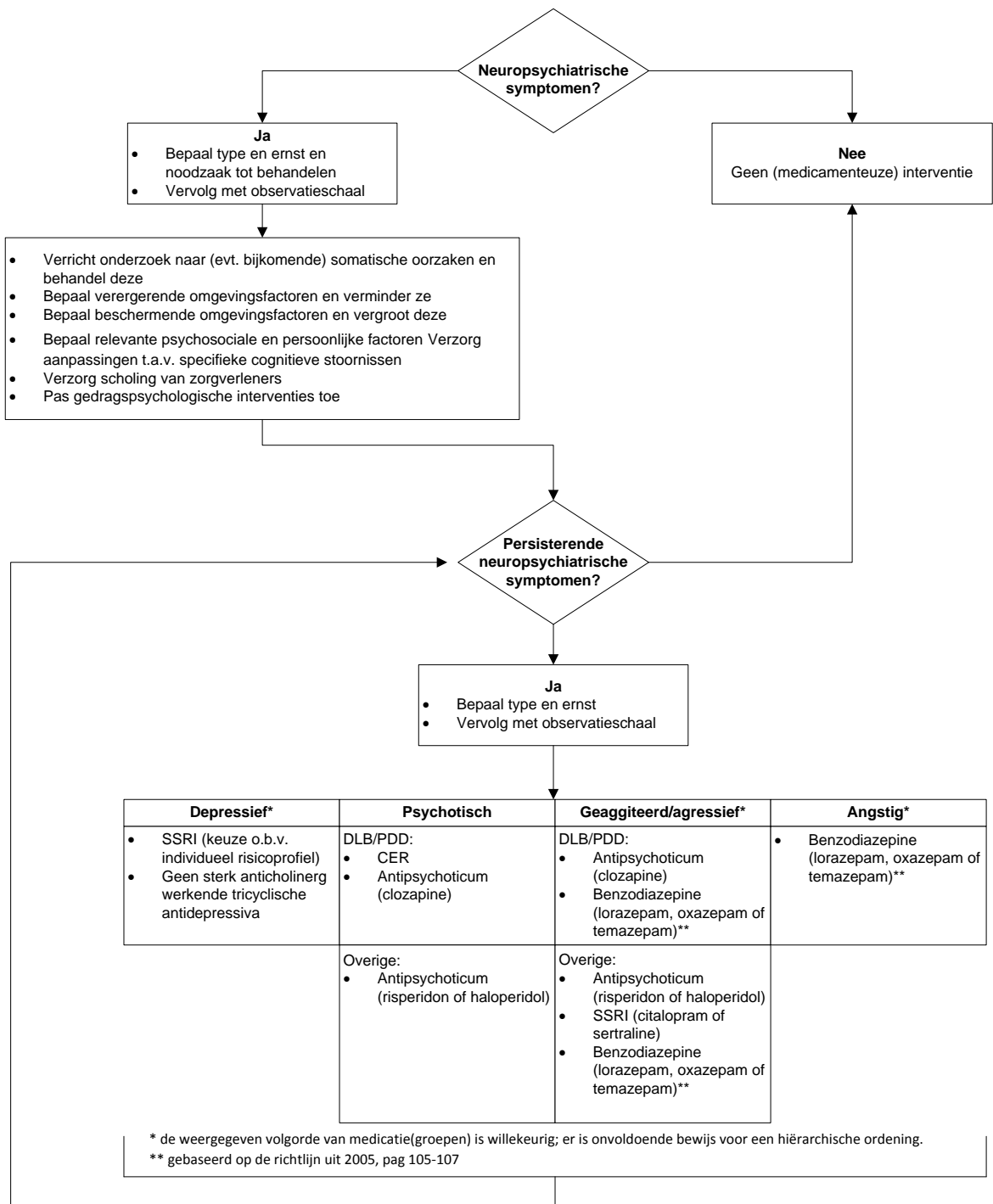
Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p><u>Control group:</u> N=20</p> <p>Mean age ± SD: 74.1(3.0)</p> <p>Sex: % F: 60</p> <p>Other important characteristics: NPI1: 23.3(3.8) NPI2: 27.1(3.6) NPItotal: 5.8(4.9) CMAI: 54.1(5.53) MMSE: 18.3(3.2)</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Treatment groups were comparable at baseline on the variables of sex, age, and severity of behavioral disturbance and cognitive status</p>					
Taroit, 2011	<p><u>Type of study:</u> Prospective, randomized, placebo-controlled, parallelarm, flexible-dose trial in which participants were assigned to double-blind treatment for 2 years, followed by a 2-month single-blind placebo treatment period.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Aged >54; MMSE 12-20; weight >39; community residence; absence of agitation or psychosis since the illness onset, defined by ratings of less than 1 on NPI items assessing delusions, hallucinations, and agitation/aggression</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> <u>N</u>= 513 screened, 313 randomized</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Valproate treatment at a target dose of 10 to 12 mg per kilogram of body weight per day for 24 months followed by a 2-month period of single-blind placebo treatment.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Identical-appearing placebo</p>	<p><u>Endpoint of follow-up:</u> 24 months</p> <p>Participants reaching end point or stopping therapy before 24 months had a treatment termination visit and were offered follow-up through month 24.</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> 161 discontinued</p> <p><u>Intervention group:</u> <u>N (%)</u>: 61,4% discontinued</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>The primary outcome was an end point defined as: -Participant's achievement of a score of at least 3 on 1 or more NPI items assessing delusions, hallucinations, and agitation/aggression persisting for 2 weeks</p> <p>Secondary outcomes: Total NPI score, Cohen-Mansfield agitation inventory total score, AD Assessment Scale– cognitive</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p><u>Setting:</u> The study was conducted from November 1, 2005, through March 31, 2009, at 46 sites in the United States.</p> <p><u>Source of funding:</u> The NIA supported this trial (U01 AG 10483). Additional support was provided by a research grant and material support from Abbott Laboratories.</p>	<p><u>Intervention group:</u> N=153 Mean age ± SD: 74,9(8,2) Sex: % F: 54.2%</p> <p><u>Control group:</u> N=160 Mean age ± SD: 76.6(7.4) Sex: % F: 63.1%</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes, also the use of cholinesterase inhibitors, memantine, antidepressants, and antianxiety medications did not differ between the 2 groups during the trial</p>			<p><u>Control group:</u> N (%): 60,6% discontinued</p> <p><u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> Yes</p> <p><u>Significant differences between groups?</u> No</p>	<p>subscale performance, ADCS–Activities of Daily Living scale score, Clinical Dementia Rating sum of boxes, ADCSCGIC score, MMSE score, and Quality of Life–AD score.</p> <p>Results No difference between groups in time to emergence of agitation or psychosis (Cox proportional hazard ratio, 0.96; P=.88).</p> <p>There was no difference between groups in change on any secondary outcome.</p>	

Kwaliteitsbeoordeling interventiestudies anticonvulsiva

Study reference (first author, year of publication)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation ³ (unlikely/likely/unclear)	Indirectness: judge using GRADE	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis ⁵ (unlikely/likely/unclear)
Mowla, 2010	Computer generated	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, only patients that completed trial were analysed
Tariot, 2011	Unclear, randomization process not clearly described	Unclear, randomization process not clearly described	Unclear, randomization process not clearly described	Unclear, randomization process not clearly described	Likely, part of the trial was single-blinded	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely, modified intention to treat analysis.

Stroomdiagram 4.5 neuropsychiatrische symptomen



4.3 Psychosociale en overige non-farmacologische interventies

Inleiding

5 In dit hoofdstuk staan psychosociale interventies (ook wel bekend als niet-medicamenteuze
interventies) bij personen met dementie, mantelzorgers en zorgmedewerkers beschreven.
Interventies gericht op personen met dementie zijn bedoeld om cognitieve, stemmings- en
neuropsychiatrische symptomen (zoals angst, somberheid, agitatie, agressie, apathie,
ontremming etc.) te verminderen of hun kwaliteit van leven te bevorderen. Hieronder vallen:
10 cognitieve programma's, emotiegeoriënteerde interventies, lichamelijke activiteit en voeding.
Daarnaast zijn er interventies gericht op het voorkomen of verminderen van stressklachten van
mantelzorgers. en Voorbeelden van deze interventies zijn: psycho-educatie en cognitieve
reframing. Ook zijn er interventies die zowel op de persoon met dementie als op de
15 mantelzorger gericht zijn (gecombineerde interventies). Sommige interventies zijn daarnaast
gericht op uitstel van opname van degene met dementie in een zorginstelling.

Wij baseren ons voor het beschrijven van de literatuur alleen op die interventies die in recente
systematische reviews van RCT's zijn opgenomen. Het gaat hierbij om een enorme variatie aan
onderzochte psychosociale interventies. Het is derhalve ondoenlijk om deze allen in detail te
beschrijven.

20 Het onderdeel psychosociale en overige non-farmacologische interventies bij personen met
dementie is als volgt opgebouwd:

4.4.1 Interventies primair gericht op de patiënt

- 25
1. cognitieve stimulatie, realiteitsoriëntatie en cognitieve training;
 2. emotiegeoriënteerde stimulatieprogramma's;
 - a) reminiscentietherapie;
 - b) validatietherapie;
 - c) sensore stimulatie.
 - 30 3. lichaamsbeweging;
 4. voeding.

4.4.2 Interventies primair gericht op mantelzorgers en zorgmedewerkers

- 35
1. ondersteunende gespreksgroepen;
 2. cognitieve herstructurering.

4.4.3 Interventies gericht op zowel de persoon met dementie als de mantelzorger

- 40
1. gecombineerde interventies;
 2. casemanagement.

4.4.4 Interventies gericht op verzorgend personeel

1. scholing van verzorgend personeel in het verpleeghuis bij personen met dementie.

45 **Uitkomstmaten**

De werkgroep acht de volgende uitkomstmaten relevant: cognitief functioneren,
gedragsproblemen en stemming ten aanzien van dementiepatiënten. Relevante uitkomstmaten
voor mantelzorgen waren mentale gezondheid, gevoelens van belasting en sociale uitkomsten.

Evidence ten aanzien van psychosociale interventies en overige non-farmacologische interventies en implicaties voor de praktijk

- Er is veel onderzoek gedaan naar psychosociale interventies bij personen met dementie. Gezien het grote aantal studies - en de enorme variatie in opzet en kwaliteit hiervan - heeft de werkgroep zich beperkt tot het beschrijven van recente meta-analyses en systematische reviews van (met name) RCT's. Voor de meeste interventies is er (nog) geen of onvoldoende bewijs van goede kwaliteit voorhanden om een eenduidige uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van deze interventies.
- Goed onderzoek naar psychosociale interventies voor mensen met dementie en/of hun mantelzorgers is complex. Daarom is wetenschappelijk onderzoek voor verschillende interventies nog niet voorhanden, of gaan onderzoeken soms gepaard met methodologische problemen die het niet vinden van significante effecten zou kunnen verklaren. Allereerst zijn de doelgroepen waar de interventie zich op richt divers, niet alleen wat betreft stadium van de aandoening, maar ook wat betreft eigenschappen van degenen met dementie en het steunsysteem om hen heen. Het effect van een interventie hangt mede van de doelgroep af die is geïncludeerd. Wat voor de ene doelgroep niet werkt, kan mogelijk wel voor een ander werken. Ten tweede kan de wijze waarop de interventie is vormgegeven, mede het effect bepalen. Bijvoorbeeld: een interventieprogramma dat met een grotere intensiteit wordt aangeboden kan mogelijk wel positieve effecten laten zien ten opzichte van een minder intensief programma. Ten derde zijn er kanttekeningen te plaatsen bij het studiedesign dat gebruikelijk is om effecten van psychosociale interventies te onderzoeken, namelijk Randomized Controlled Trials (RCT's). Er worden vaak mensen met dementie en mantelzorgers uitgesloten, waar wij in de praktijk wel mee te maken hebben. En voor een regulier aanbod zoals dagopvang geldt dat wij niet zo een trial kunnen doen, omdat mensen deze zorg al regulier krijgen aangeboden en het niet als ethisch verantwoord wordt gezien een deel van de mensen deze opvang te onthouden om een effectonderzoek te kunnen uitvoeren. Daarnaast is het essentieel dat de juiste uitkomsten in kaart worden gebracht om effecten aan te tonen, hetgeen ook niet altijd het geval lijkt te zijn. Tenslotte hangen de effecten van psychosociale interventies natuurlijk ook af van de context waarin zij worden aangeboden, zoals het overige zorgaanbod. Een interventie die in de VS succesvol is, zoals bewegen in combinatie met mantelzorgondersteuning, kan in Nederland geen effecten laten zien, omdat een groot deel van de mensen met dementie in Nederland bijvoorbeeld ook dagbehandeling krijgen aangeboden.
- Deze richtlijn beschrijft daarom naast de wetenschappelijke resultaten van studies, ook andere overwegingen die relevant zijn bij het formuleren van aanbevelingen voor de praktijk. Het gaat dan om het definiëren van goede en gepaste zorg. Als wij bijvoorbeeld vinden dat de zorg tegemoet moet komen aan de basisbehoeften van mensen met dementie die door hun ziekte hiertoe steeds minder zelf in staat zijn, dan verdient dit aanbeveling ongeacht of dit nu in wetenschappelijk onderzoek is aangetoond. Bijvoorbeeld: als wij vinden dat ieder mens, ook mensen met dementie, behoefte heeft aan zinvolle dagbesteding die is afgestemd op de individuele behoeften van degenen met dementie, dan moeten wij hier gehoor aan geven. Daar is geen wetenschappelijk onderzoek naar de effecten voor nodig. Voor sommige mensen moeten wij dan misschien activiteiten inzetten, in het kader van bijvoorbeeld een zinvolle dagbesteding, welke geen aantoonbaar effect hebben op voor deze richtlijn relevante effect maten (cognitief functioneren, gedragsproblemen en stemming).

Binnen deze richtlijn wordt verwezen naar de Zorgstandaard Dementie met betrekking tot de praktische uitvoering en implementatie van de eerder beschreven psychosociale interventies.

Hier wordt voor gekozen aangezien de Zorgstandaard Dementie een functionele beschrijving geeft van de optimale dementiezorg, dat wil zeggen: op welke wijze de zorg wordt georganiseerd en wanneer.

5 “De Zorgstandaard Dementie beschrijft dus de norm waaraan goede zorg en hulp voor mensen met dementie en hun naasten moet voldoen. Het gaat daarbij nadrukkelijk om goede hulp en zorg dichtbij huis of de plaats waar mensen wonen. Dit betekent dat het uitgangspunt is dat mensen zo lang mogelijk thuis kunnen blijven en dat zorg en hulp hiertoe worden ingezet. De zorg en hulp sluit aan op wat mensen zelf nog kunnen, wordt gekenmerkt door waardigheid en
10 een respectvolle relatie en is gericht op versterking van het steunsysteem en zelfmanagement. De communicatie en informatie is optimaal afgestemd op de behoeften van mensen met dementie en hun naasten. Er is sprake van “stepped care”: licht waar mogelijk, zwaar waar nodig. Dit geldt zowel voor diagnostiek, casemanagement, behandeling, begeleidingen steun en levering van zorg en diensten. Het individueel zorgplan is een instrument om de individuele
15 afspraken vast te leggen, stelt de relatie centraal en levert een bijdrage aan het welbevinden van mensen met dementie en hun naasten De Zorgstandaard omvat het complete zorgproces van de eerste signalen tot aan nazorg na overlijden. Het karakter van de zorg is nadrukkelijk multidisciplinair en beschrijft het zorgproces in een keten. Voor de meer gedetailleerde inhoudelijke beschrijving van de verschillende interventies wordt daarom in deze richtlijn
20 verwezen naar de Zorgstandaard Dementie (Alzheimer Nederland & Vilans, 2013).

4.4.1 Interventies primair gericht op de patiënt

1. Cognitieve stimulatie, realiteitsoriëntatie en cognitieve training

25

Uitgangsvraag

Wat is het effect van cognitieve stimulatie, realiteitsoriëntatie en cognitieve training op cognitief functioneren, gedrag en stemming bij personen met dementie?

30

Inleiding

Realiteitsoriëntatie is het oudste en bekendste programma waarin systematische aandacht wordt besteed aan geheugen- en oriëntatieoefening in tijd plaats en persoon, met als doel dat de persoon met dementie zijn omgeving beter begrijpt en daardoor meer zelfvertrouwen en
35 autonomiegevoel krijgt. Interventies gericht op cognitieve stimulatie en cognitieve training gebruiken onderdelen uit de realiteitsoriëntatie, maar richten zich veel directer op het verbeteren van het cognitief functioneren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van oefeningen om aandacht te verbeteren en activiteiten, zoals woord spelletjes, puzzels, en gesprekken over bepaalde thema's.

40

Zoeken en selecteren van literatuur

Er is voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn geen systematische literatuursearch verricht, omdat er in 2012 en 2013 uitgebreide systematische Cochrane reviews zijn verschenen.

45

Samenvatting literatuur

Cognitieve stimulatie (waaronder realiteitsoriëntatie)

Een Cochrane review van 15 RCT's onderzocht de effecten van cognitieve stimulatie bij patiënten met dementie (Woods et al., 2012). Cognitieve stimulatie is hierbij verschillend van cognitieve training. Bij cognitieve stimulatie wordt niet gericht getraind op een of meerdere aspecten van cognitie, maar worden sociale activiteiten aangeboden (meestal in groepsvorm), waarbij een extra beroep wordt gedaan op het cognitief functioneren (zoals oriëntatie, geheugen, aandacht, problemen oplossen). Deze aanpak heeft veel verwantschap met realiteitsoriëntatie trainingen. De onderzochte interventies in de review varieerden in duur (4 weken tot 24 maanden, sessie 30 tot 90 minuten), frequentie (één tot vijf keer per week) en vorm/inhoud (groep of individuele sessies, type activiteiten). De controlegroep ontving: standaard behandeling ('treatment as usual'), geen behandeling of een placebo behandeling (bijvoorbeeld algemene sociale steun, maar geen gestructureerde interventie).

15

Resultaten

- meta-analyse van 14 RCT's (N=658 deelnemers) liet een statistisch significante verbetering zien in cognitief functioneren in het voordeel van cognitieve stimulatie (mean difference (MD) 0,41; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,25 tot 0,57);
 - meta-analyse van drie RCT's (N=166 deelnemers) liet geen statistisch significant verschil zien in gedragsproblemen (vb. geïrriteerdheid, veeleisend, lastig) tussen interventie- en controlegroep (MD 0,44; 95% BI 0,17 tot 0,71);
 - meta-analyse van vier RCT's (N=239 deelnemers) liet geen statistisch significant verschil zien in stemming tussen interventie- en controlegroep (MD 0,05; 95% BI -0,21 tot 0,31).
- De evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de Cochrane review van Woods.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat cognitief functioneren is als matig beoordeeld, omdat:

- de blinding en/of methode van randomisatie in zeven RCT's onduidelijk was;
- er in geen van de RCT's (volledige) blinding van patiënten en van behandelaars (mogelijk) was.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat gedrag is als laag beoordeeld, omdat:

- de blinding en/of methode van randomisatie in twee RCT's onduidelijk was;
- er in geen van de RCT's (volledige) blinding van patiënten en van behandelaars (mogelijk) was;
- blinding van de effectbeoordelaar in één RCT onduidelijk was;
- het betrouwbaarheidsinterval zowel een positief als negatief als geen effect omvat (imprecisie).

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat stemming is als laag beoordeeld, omdat:

- de blinding en/of methode van randomisatie in twee RCT's onduidelijk was;
- er in geen van de RCT's (volledige) blinding van patiënten en van behandelaars (mogelijk) was;
- blinding van de effectbeoordelaar in twee RCT's onduidelijk was;
- het betrouwbaarheidsinterval zowel een positief als negatief als geen effect omvat (imprecisie).

Conclusies

Matige bewijskracht (GRADE)	Er is consistent bewijs dat cognitieve stimulatie een positief effect heeft op het cognitief functioneren van personen met lichte tot matig ernstige dementie. <i>Woods, 2012</i>
------------------------------------	--

Lage bewijskracht (GRADE)	Het effect van cognitieve stimulatie op het gedrag van personen met lichte tot matig ernstige dementie is niet aangetoond. <i>Woods, 2012</i>
----------------------------------	--

Lage bewijskracht (GRADE)	Het effect van cognitieve stimulatie op de stemming van personen met lichte tot matig ernstige dementie is niet aangetoond. <i>Woods, 2012</i>
----------------------------------	---

5 *Cognitieve training*

In een andere Cochrane review (Bahar-Fuchs, 2013) van 11 RCT's werd de effectiviteit van cognitieve training onderzocht bij patiënten met lichte tot matig ernstige Alzheimer dementie of vasculaire dementie. Cognitieve training werd hierbij gezien als een interventie specifiek gericht op het verbeteren van een of meerdere aspecten van het cognitief functioneren. De onderzochte interventies in de review varieerden in duur (4 tot 24 weken, sessie 30 tot 60 minuten), frequentie (één tot zes keer per week) en vorm/inhoud (groep of individueel, type activiteiten). De controlegroep ontving: standaard behandeling ('treatment as usual'), geen behandeling, 'uitgestelde' behandeling (interventie na afloop van de studie) of een placebo behandeling (bijvoorbeeld algemene sociale steun, maar geen gestructureerde cognitieve training).

Resultaten

- meta-analyse van zes RCT's (N=173 deelnemers) liet geen statistisch significant verschil zien in cognitief functioneren tussen interventie- en controlegroep (mean difference (MD) 0,10; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -0,21 tot 0,40);
 - meta-analyse van vier RCT's (N=114 deelnemers) liet geen statistisch significant verschil zien in stemming tussen interventie- en controlegroep (MD 0,03; 95% BI -0,34 tot 0,41);
 - er is geen meta-analyse gedaan voor de uitkomstmaat gedragsproblemen.
- De evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de Cochrane review van Bahar-Fuchs.

Bewijskracht van de literatuur

- De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat cognitief functioneren is als laag beoordeeld, omdat:
- de blinding en/of methode van randomisatie in alle zeven RCT's onduidelijk was;
 - er in geen van de RCT's (volledige) blinding van patiënten en van behandelaars (mogelijk) was;
 - het betrouwbaarheidsinterval zowel een positief als negatief als geen effect omvat (imprecisie).

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat stemming (self-reported) is als laag beoordeeld, omdat:

- de blinding en/of methode van randomisatie in alle vier RCT's onduidelijk was;
- er in geen van de RCT's (volledige) blinding van patiënten en van behandelaars (mogelijk) was;
- het betrouwbaarheidsinterval zowel een positief als negatief als geen effect omvat (imprecisie).

10 **Conclusies uit de literatuur**

Lage bewijskracht (GRADE)	Het effect van cognitieve training op het cognitief functioneren van personen met lichte tot matig ernstige dementie is niet aangetoond. <i>Bahar-Fuchs, 2013</i>
----------------------------------	--

Lage bewijskracht (GRADE)	Het effect van cognitieve training op de stemming van personen met lichte tot matig ernstige dementie is niet aangetoond. <i>Bahar-Fuchs, 2013</i>
----------------------------------	---

Overwegingen

15 *Cognitieve stimulatie*

Er is veel onderzoek gedaan naar de effectiviteit van cognitieve stimulatie en cognitieve training, echter de methodologische kwaliteit van de individuele studies is over het algemeen laag. Er wordt een consistent positief effect gevonden van cognitieve stimulatie op het cognitief functioneren van personen met lichte tot matig ernstige dementie (Kroes, 2011; Olazaran, 2010; Woods, 2012). Onduidelijk blijft:

- welke 'dosis' (duur en frequentie) en vorm van cognitieve stimulatie het meest effectief is;
- of het positieve effect van cognitieve stimulatie op langere termijn bekijft (het effect werd gemeten direct na afloop van de interventie);
- of cognitieve stimulatie effect heeft op gedrag en stemming.

25 Cognitieve stimulatie is een relatief eenvoudig toe te passen en effectieve interventie voor patiënten met dementie. Hoewel in de onderzoeksliteratuur niet altijd gedetailleerd wordt weergegeven wat cognitieve stimulatie inhoudt, betreft het vooral een uitgebreide vorm van realiteitsoriëntatie training. Het verdient aanbeveling om deze interventie op grotere schaal beschikbaar te maken in Nederland, aangezien dit een relatief eenvoudige interventie is met een positief effect op het cognitief functioneren personen met een lichte tot matige vorm van dementie.

Cognitieve training

Het effect van cognitieve training op cognitief functioneren of stemming is niet aangetoond.

Aanbevelingen

Adviseer het toepassen van cognitieve stimulatie bij personen met een lichte tot matig ernstige vorm van dementie om het cognitieve functioneren te verbeteren.	
---	--

Literatuur

Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;6:CD003260.

5 Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, et al. Dementie: welke niet-farmacologische interventies? KCE rapporten 160A. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. Report No.: 160A.

Olazaran J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010;30(2):161-78.

Woods B, Aguirre E, Spector AE, et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;2:CD005562.

10

2. Emotiegeoriënteerde stimulatieprogramma's

Uitgangsvraag

5 Wat is het effect van emotiegeoriënteerde stimulatieprogramma's op cognitief functioneren, gedrag en stemming bij personen met dementie?

Inleiding

10 Emotiegeoriënteerde stimulatieprogramma's zijn interventies gebaseerd op het vergroten van eigenwaarde en respectvolle communicatie.

Zoeken en selecteren van literatuur

15 Er is voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn geen systematische literatuursearch verricht. Er is gebruik gemaakt van het KCE rapport uit 2011 die een uitgebreide samenvatting geeft van systematische reviews op het gebied van emotie georiënteerde stimulatieprogramma's.

20 a) *Reminiscentietherapie*

Inleiding

25 Bij reminiscentie worden herinneringen opgehaald, waarbij het gaat om het plezier dat men beleeft aan het reminisceren zelf. Het onderliggende idee is dat dit gepaard gaat met het vergroten van de eigenwaarde en het oproepen van herbeleven van gebeurtenissen uit het leven zonder dementie.

Samenvatting van de literatuur

30 Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond zes systematische reviews die het effect van reminiscentietherapie hadden onderzocht. Er werd geen consistent bewijs gevonden voor een statistisch significant effect van reminiscentietherapie op cognitief functioneren of gedrag. De evidence-tabellen van de individuele reviews zijn te vinden in het KCE rapport.

Bewijskracht van de literatuur

35 De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaten cognitief functioneren en gedrag werd door de reviews als laag beoordeeld, vanwege beperkingen in studie opzet en heterogeniteit in resultaten.

40

Conclusie uit de literatuur

Lage bewijskracht (GRADE)	Het effect van reminiscentietherapie op het cognitief functioneren of het gedrag van personen met dementie is niet aangetoond. <i>Kroes, 2011</i>
----------------------------------	--

Overwegingen

45 Er is onvoldoende bewijs van effect en er zijn geen andere redenen om toepassing van reminiscentietherapie te overwegen.

Aanbevelingen

Adviseer geen reminiscentietherapie ter verbetering van cognitief functioneren of gedrag bij personen met dementie.	
---	--

b) Validatietherapie

Uitgangsvraag

5 Wat is het effect van validatietherapie op cognitief functioneren, gedrag en stemming bij personen met dementie?

Inleiding

10 Validatietherapie is gericht op respectvolle communicatie. Hierbij worden de meningen en gevoelens van de persoon met dementie gerespecteerd, onafhankelijk van of de inhoud ervan strikt juist is.

Samenvatting van de literatuur

15 Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond zeven systematische reviews die het effect van validatietherapie hadden onderzocht. Er werd geen statistisch significant verschil in effect gevonden tussen validatietherapie en controle behandeling wat betreft gedrag en stemming. De evidence-tabellen van de individuele reviews zijn te vinden in het KCE rapport.

20

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaten gedrag en stemming werd door de reviews als laag beoordeeld, vanwege beperkingen in studie opzet en heterogeniteit in resultaten.

25

Conclusie uit de literatuur

Lage bewijskracht (GRADE)	Validatietherapie lijkt geen effect te hebben op het gedrag of de stemming van personen met dementie. <i>Kroes, 2011</i>
----------------------------------	---

30 **Overwegingen**

Er is onvoldoende bewijs van effect en er zijn geen andere redenen om toepassing van validatietherapie te overwegen.

35 **Aanbevelingen**

Adviseer geen validatietherapie ter verbetering van gedrag of stemming bij personen met dementie.	
---	--

c) *Sensore stimulatie*

Uitgangsvraag

5 Wat is het effect van sensore stimulatie op cognitief functioneren, gedrag en stemming bij personen met dementie en hun mantelzorgers?

Inleiding

10 Sensore stimulatie omvat een heterogene groep van interventies. De effecten van de volgende interventies worden hier beschreven: snoezelen, massage, aromatherapie, acupunctuur, muziektherapie en lichttherapie.

Samenvatting van de literatuur

15 *Snoezelen/multisensore stimulatie*

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond vijf systematische reviews die het effect van snoezelen hadden onderzocht. Vier reviews vonden geen statistisch significant verschil in effect tussen snoezelen en controle behandeling wat betreft gedrag en stemming.

20 *Massage*

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond drie systematische reviews die het effect van massage hadden onderzocht. Er werd over het algemeen geen statistisch significant verschil in effect tussen massage en controlebehandeling gevonden wat betreft gedrag en stemming.

25 *Aromatherapie*

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond vier systematische reviews die het effect van aromatherapie hadden onderzocht. Drie reviews includeerden dezelfde onderzoeken. Er werd over het algemeen geen statistisch significant verschil in effect tussen aromatherapie en controlebehandeling gevonden wat betreft gedrag en stemming.

30

Acupunctuur

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond drie systematische reviews die het effect van acupunctuur hadden onderzocht. Eén review vond geen RCT's. Er werd over het algemeen geen statistisch significant verschil in effect tussen acupunctuur en controle behandeling gevonden wat betreft gedrag en stemming.

35

Muziektherapie

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond vijf systematische reviews en één additionele RCT die het effect van muziektherapie hadden onderzocht. Er werd over het algemeen geen statistisch significant verschil in effect tussen muziektherapie en controle behandeling gevonden wat betreft gedrag en stemming.

40

Lichttherapie

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond één systematische reviews en twee additionele RCT's die het effect van lichttherapie hadden onderzocht. Er werd geen statistisch significant verschil in effect tussen lichttherapie en controle behandeling gevonden wat betreft gedrag en stemming. De combinatie van lichttherapie met melatonine gaf in een RCT wel een effect op de stemming en verbetering van gedragsproblemen.

45

De evidence-tabellen van de individuele reviews en RCT's zijn te vinden in het KCE rapport.

Bewijskracht van de literatuur

- 5 De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaten gedrag en stemming werd door de reviews als laag beoordeeld, vanwege beperkingen in studie opzet, kleine aantallen deelnemers en heterogeniteit in resultaten.

10 Conclusie

Lage bewijskracht (GRADE)	Sensore stimulatie therapieën lijken geen effect te hebben op het gedrag of de stemming van personen met dementie. <i>Kroes, 2011</i>
----------------------------------	--

Overwegingen

Snoezelen

- 15 Het gebrek aan bewijs en het feit dat snoezelen speciale faciliteiten vereist, maken dat snoezelen niet overwogen hoeft te worden.

Massagetherapie

- 20 Er is onvoldoende bewijs van effect en er zijn geen andere redenen om toepassing van massagetherapie te overwegen.

Aromatherapie

- 25 Er is onvoldoende bewijs van effect en er zijn geen andere redenen om toepassing van aromatherapie te overwegen.

Acupunctuur

- 30 Het gebrek aan bewijs en het feit dat acupunctuur speciale faciliteiten vereist, maken dat acupunctuur niet overwogen hoeft te worden.

Muziektherapie

- 35 Uit de literatuur blijkt onvoldoende dat muziektherapie effectief is. Echter vanwege de relatief gemakkelijke toepasbaarheid in een dag activiteitenprogramma zou muziektherapie als onderdeel binnen een activiteitenprogramma in de dagelijkse zorg voor personen met dementie plaats kunnen hebben.

Lichttherapie

Uit de literatuur blijkt dat lichttherapie geen overtuigend effect heeft bij dementie.

40 Aanbevelingen

Adviseer geen sensore stimulatie-interventies ter verbetering van gedrag of stemming bij personen met dementie.	
---	--

Literatuur

Alzheimer Nederland & Vilans. Zorgstandaard Dementie. Utrecht, 2013.

Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, et al. Dementie: welke niet-farmacologische interventies? KCE rapporten 160A. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. Report No.: 160A.

3. Lichaamsbeweging

Uitgangsvraag

Wat is het effect van lichaamsbeweging op cognitief functioneren, gedrag en stemming bij personen met dementie?

Inleiding

Onder lichaamsbeweging wordt verstaan het effect van aerobe oefening (aerobic exercise training) of bewegingsprogramma's die over langere tijd worden aangeboden. Het doel van deze programma's is het verbeteren van cognitie, functie, gedrag en depressie van personen met dementie en/of gezondheid, kwaliteit van leven of mortaliteit van mantelzorgers of het gebruik van de gezondheidszorg.

Zoeken en selecteren van literatuur

Er is voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn geen systematische literatuursearch verricht. Er is gebruik gemaakt van het KCE rapport uit 2011 die een uitgebreide samenvatting geeft van systematische reviews op het gebied van lichaamsbeweging. Daarnaast is er gezocht naar reviews na 2010 ter aanvulling op het KCE rapport.

Samenvatting van de literatuur

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond drie systematische reviews en twee additionele RCT's die het effect van lichaamsbeweging hadden onderzocht. Er werd over het algemeen een positief effect gevonden op cognitie, lichamelijke conditie en stemming.

In een systematische review (Potter, 2011) naar het effect van lichaamsbeweging op depressie bij ouderen met dementie laat één van de vier RCT's een positief resultaat zien voor depressie. Met name een verbeterde fysieke conditie werd beschreven.

Uit een systematische review naar het effect van lichaamsbeweging op gedrag en psychologische symptomen bij dementie lijkt lichaamsbeweging een positief effect te hebben op depressie, agitatie, dwaalgedrag en dag- en nachtritme (Thune-Boyle, 2012).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaten cognitie, lichamelijke conditie en stemming (waaronder depressie) werd door de reviews als laag beoordeeld, vanwege beperkingen in studie opzet, kleine aantallen deelnemers en heterogeniteit in resultaten.

Conclusie uit de literatuur

Lage bewijskracht (GRADE)	Lichaamsbeweging lijkt mogelijk een positief effect te hebben op de cognitie, lichamelijke conditie en stemming van personen met dementie. <i>Kroes, 2011; Potter, 2011; Thune-Boyle, 2012</i>
----------------------------------	---

Overwegingen

Onduidelijkheid bestaat ten aanzien van de vraag wat de meest effectieve vorm van lichaamsbeweging is, alhoewel de meeste RCT's uitgaan van 30 minuten wandelen meerdere

malen per week. Hoewel de bewijskracht van de literatuur laag is voor de effectiviteit van lichaamsbeweging, is het een relatief makkelijk toe te passen interventie die positief kan bijdragen aan de algehele gezondheid.

5

Aanbevelingen

Adviseer lichaamsbeweging, bijvoorbeeld in de vorm van 30 minuten wandelen meerdere malen per week, voor personen met dementie ter verbetering van cognitie, conditie en stemming.	
--	--

Literatuur

- 10 Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, et al. Dementie: welke niet-farmacologische interventies? KCE rapporten 160A. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. Report No.: 160A.
- Potter R, Ellard D, Rees K, et al. A systematic review of the effects of physical activity on physical functioning, quality of life and depression in older people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011;26(10):1000-11.
- 15 Thune-Boyle IC, Iliffe S, Cerga-Pashoja A, et al. The effect of exercise on behavioral and psychological symptoms of dementia: towards a research agenda. *Int Psychogeriatr*, 2012;24(7):1046-57.

4. Voeding

Nutritionele supplementen, in het bijzonder Souvenaid®

5 **Uitgangsvraag**

Wat is de effectiviteit van Souvenaid® als symptomatische interventie voor patiënten met de ziekte van Alzheimer?

10 **Inleiding**

Op dit moment is er alleen symptomatische therapie mogelijk in de vorm van acetylcholine-esterase remmers (bijvoorbeeld rivastigmine en galantamine) en een glutamaat receptor antagonist (memantine). Er wordt dan ook volop gezocht naar nieuwe interventiemiddelen, zoals de dieetvoeding Axona®, CerefolincNAC® en Souvenaid® (1,3). In Nederland is alleen Souvenaid® verkrijgbaar. Souvenaid is een mix van natuurlijke dieet verbindingen en micronutriënten, met name choline, uridine en de omega-3-vetzuur DHA. Deze voedingsstoffen zijn voorlopers van de lipide moleculen die, samen met specifieke eiwitten, naast vele andere die bijdragen aan het in stand houden van de celmembranen, via de zogenaamde Kennedy pathway de hersencelmembranen van de synapsen vormen.

20

Zoeken en selecteren van literatuur

Voor de beantwoording van de uitgangsvraag is geen systematische literatuur search uitgevoerd, maar gebruik gemaakt van de aangeleverde literatuur door de werkgroepleden. Gezien het beperkt aantal uitgevoerde studies met Souvenaid kan er vanuit worden gegaan dat geen essentiële studies zijn gemist.

25

Er zijn, in aanvulling op preklinisch in vivo onderzoek, tot dusver drie publicaties verschenen met gegevens over Souvenaid: de Souvenir één en twee studie, met Alzheimer patiënten met lichte dementie (MMSE tussen 20 tot 26), de S-Connect studie met Alzheimer patiënten met licht tot matig ernstige dementie en andere medicatie (cholinesterase-remmer, memantine) gebruikten (N= 527, MMSE tussen 24 tot 14). De resultaten van 24 weken durende open label extensie studie op de Souvenir-2 studie zijn nog niet gepubliceerd en kunnen daarom niet worden meegenomen.

35

Samenvatting van de literatuur

In de *Souvenir één studie* (Scheltens et al., 2010) werden 225 patiënten met lichte dementie van het Alzheimer type (MMSE 20 tot 26, gemiddelde MMSE-score 24.0 resp 23,8) at random gedurende 12 weken behandeld met placebo of Souvenaid®. Primaire uitkomsten waren de uitgestelde herinnering (delayed verbal recall) op de Wechsler Memory Test en de score op de gemodificeerde 13-items ADAS-cog. In deze studie zijn 212 patiënten geanalyseerd. Het aantal mensen met een verbetering op de Wechsler memory test ten opzichte van baseline score is significant groter met Souvenaid® dan met placebo (40% vs. 24%). Op de andere primaire uitkomst (ADAS-Cog) werd geen verschil gevonden ten opzichte van placebo. Evenmin werd een verschil gevonden tussen de groepen op kwaliteit van leven (QoL-AD) , klinische indruk (CIBIC), en functioneren (ADCS-ADL). Alleen in een secundaire analyse werd verschil op de ADAS-Cog gezien voor de groep met een hoge score op de ADASCOG bij de start van de studie (Kamphuis, 2011).

45

Aan een geaccepteerd responder criterium (twee van de drie volgende criteria moeten zijn vervuld: 1) gemodificeerde ADAS-cog score ≥ 4 afname (=verbetering); 2) ADCS-ADL ≥ 4 verbetering; 3) CIBIC-plus verbetering) voldeden 18,2 % van de Souvenaid[®] en 7.2 % van de placebogroep (p=0.031). Het number needed to treat is derhalve 9, op basis van een absoluut responder verschil van 11%. In het artikel wordt een effectgrootte op de ADAS-Cog gerapporteerd van 0.19 (Cohen's d), een klein effect derhalve. Er waren overigens geen duidelijke bijwerkingen van Souvenaid[®].

In de *Souvenir twee* (Scheltens et al., 2012) studie werden 259 patiënten met Alzheimer en MMSE ≥ 20 gerandomiseerd (Souvenaid[®] vs placebo), gedurende 24 weken. Gemiddelde MMSE bedroeg 25. De primaire uitkomst was het beloop ("trajectory") na 24 weken op de z-score voor het geheugen domein van Neuropsychological Test battery (NTB). Deze was significant verschillend in het voordeel van de Souvenaid[®] groep (effectgrootte met Cohen's d = 0.21), hoewel de geheugenprestaties zelf na 24 weken niet verschilden ten opzichte van de placebogroep. Er was geen verschil tussen de groepen na 12 weken.

In dit onderzoek konden geen verschillen op de secundaire cognitiefmaten worden aangetoond. Er was evenmin een verschil tussen de groepen wat betreft het dagelijks functioneren. De groepen verschilden niet in het aantal bijwerkingen. EEG analyse op functionele connectiviteit toonde een significant verschil, maar hier is de klinische relevantie nog niet van aan te geven.

De S-connect studie liet geen verschillen zien tussen de patiënten die met Souvenaid werden behandeld en de placebo groep.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat cognitie werd als matig beoordeeld, vanwege het beperkte en wisselende effect op de verschillende mate van cognitief functioneren.

Conclusie uit de literatuur

Matige bewijskracht (GRADE)	Voor Souvenaid is geen klinisch relevant en consistent effect aangetoond op de cognitie (geheugenfunctie) van personen in het beginstadium van de ziekte van Alzheimer. <i>Scheltens, 2010; Scheltens 2012</i>
--	---

Overwegingen

Bovenstaande onderzoeken geven geen eenduidig beeld over de werkzaamheid van Souvenaid.

In de omvangrijkere S-Connect studie (n=527) met lichte tot matig ernstige dementie werden geen verschillen gevonden tussen de interventiegroep en de placebogroep. De bevindingen van de Souvenir twee studie lijken enige werkzaamheid van Souvenaid[®] te suggereren, zowel wat betreft cognitie als EEG maten. Significante verschillen ten opzichte van placebo zijn echter niet erg robuust en worden niet ondersteund door alle andere maten die dezelfde of vergelijkbare (geheugen) functies meten. Er is bovendien een discrepantie tussen de bevindingen van de gepubliceerde onderzoeken: zo is het effect op 12 weken op de Wechsler van Souvenir één niet terug te vinden in de Souvenir twee studie. In geen van de studies is primair een verschil tussen de groepen op de ADAS-cog waargenomen, tot dusver de standaard van de meeste behandelstudies met Cholinesteraseremmers. Er is bovendien geen effect waarneembaar op

5 klinisch relevante schalen voor dagelijks functioneren en kwaliteit van leven. Meer onderzoeksgegevens over de effectiviteit van Souvenaid® bij mensen met lichte cognitieve stoornissen zonder dementie (MCI) zijn over enige tijd beschikbaar als de resultaten van de LipiDiDiet studie bekend zijn en ander nog niet gepubliceerd materiaal beschikbaar is voor de richtlijn.

10 Op grond van de thans beschikbare gegevens wordt de klinische relevantie voorsnog als afwezig beoordeeld. Verwacht mag worden dat veel patiënten in een beginstadium van de ziekte van Alzheimer dementie reeds cholinesteraseremmers zullen gebruiken. Er is in die gevallen voorsnog geen meerwaarde aangetoond van toevoeging van Souvenaid®. Ook andere auteurs stellen voor dat eerst meer robuuste data beschikbaar moeten komen voordat brede toepassing in de praktijk gerechtvaardigd is (Cummings, 2012; Shah 2013). Vanuit doelmatigheidsoverwegingen wordt deze interventie derhalve niet aanbevolen.

15

Aanbevelingen

Schrijf Souvenaid® niet voor bij de ziekte van Alzheimer.	
---	--

Kennishiaat

20 De klinische relevantie en de effecten op de kwaliteit van leven zouden getoetst dienen te worden in een gerandomiseerde klinische trial, die ook de kosteneffectiviteit zou moeten onderzoeken.

25 Literatuur

Cummings JL. Food for thought: Souvenaid in mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2012;31(1):237-8.

Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, et al. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging*, 2011;15(8):720-4.

30 Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*, 2010;6(1):1-10.

Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*, 2012;31(1):225-36.

Shah RC. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease.. *Alzheimers Res Ther*. 2013 26;5:59

35

4.4.2 Interventies gericht op mantelzorgers

1. Ondersteunende gespreksgroepen

Uitgangsvraag

5 Wat is het effect van ondersteunende gespreksgroepen op de mentale gezondheid, gevoelens van belasting en sociale uitkomsten bij mantelzorgers van dementiepatiënten?

Inleiding

10 Ondersteunende gespreksgroepen voor mantelzorgers tonen een grote variatie. Veel voorkomende typen zijn:

- a. lotgenotengroepen die vooral gericht zijn op het uitwisselen van ervaringen en het bieden van steun aan elkaar;
- b. educatiegroepen die vooral gericht zijn op het bieden van informatie, en;
- 15 c. psycho-educatie groepen, die zich niet alleen richten op het bieden van informatie, maar ook een gedragsverandering beogen.

Behalve dat verschillende typen kunnen worden onderscheiden, verschillen zij ondersteunende gespreksgroepen bijvoorbeeld ook in frequentie en intensiteit, het al dan niet werken volgens een protocol en de mate waarin zij gebaseerd zijn op een theoretisch model.

20

Zoeken en selecteren van literatuur

Er is voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn een systematische literatuursearch verricht naar systematische reviews in PubMed en de Cochrane Systematic Reviews database.

25

Samenvatting van de literatuur

Een systematische review (Chien, 2011) van 30 (quasi-)RCT's onderzocht het effect van ondersteunende gespreksgroepen bij mantelzorgers van personen met dementie.

30 Resultaten:

- meta-analyse van 19 RCT's liet een statistisch significant positief effect zien op de mentale gezondheid (mean difference (MD) -0,44; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -0,73 tot -0,15);
- meta-analyse van 17 RCT's liet een statistisch significant positief effect zien op depressie (MD -0,40; 95% BI -0,72 tot -0,08);
- 35 19 RCT's liet een statistisch significant positief effect zien op belasting (MD -0,23; 95% BI -0,33 tot -0,13);
- meta-analyse van 13 RCT's liet een statistisch significant positief effect zien op sociale uitkomsten (waaronder kwaliteit van leven (MD 0,40; 95% BI 0,09 tot 0,71).

Evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de review van Chien.

40

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur is als laag beoordeeld vanwege beperkingen in studie opzet (10 van de 30 studies hadden onvolledige randomisatie) en heterogeniteit in resultaten en interventies. Uit de review kon geen bewijskracht per uitkomstmaat gestedilleerd worden.

45

Conclusie uit de literatuur

Lage bewijskracht (GRADE)	Ondersteunende gespreksgroepen zijn mogelijk effectief in het verbeteren van de mentale gezondheid, het verminderen van depressieve klachten en gevoelens van belasting en het verbeteren van sociale uitkomsten bij mantelzorgers. Chien, 2011
--	--

Overwegingen

- 5 In de review van Chien et al., werd ook subgroep analyse gedaan. De volgende factoren waren geassocieerd met een groter effect voor mentale gezondheid, depressie en sociale uitkomsten: randomisatie, hoge studiekwaliteit, psycho-educatieve groepen met een intensiteit van tenminste 16 uur in een periode van acht weken met een follow-up, voor zes tot tien mantelzorgers van mensen met beginnende dementie waarbij gebruik wordt gemaakt van een protocol en gebaseerd op een theoretisch model, laten grotere effecten zien. Minder intensieve (<16 uur in >=8 weken) educatieve groepen waren juist effectiever voor het verminderen van gevoelens van belasting.
- 10

15 Aanbevelingen

Adviseer mantelzorgers van personen met dementie deel te nemen aan ondersteunende gespreksgroepen gericht op het bevorderen van de mentale gezondheid.	
--	--

Literatuur

- 20 Chien LY, Chu H, Guo JL, et al. Caregiver support groups in patients with dementia: a meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2011;26(10):1089-98.

2. Cognitieve herstructurering

Uitgangsvraag

5 Wat is het effect van cognitieve herstructurering op de mentale gezondheid, gevoelens van belasting en sociale uitkomsten bij mantelzorgers van dementiepatiënten?

Er zijn verschillende RCT's uitgevoerd met als voornaamste doel de vermindering van problemen van mantelzorgers, waarbij gebruik is gemaakt van één of meerdere cognitieve herstructureringstechnieken. Dit zijn technieken die bijvoorbeeld gericht zijn op:

- 10 a. opvattingen die men heeft over de eigen verantwoordelijkheid ten aanzien van de persoon met dementie;
- b. opvattingen over de eigen behoefte aan ondersteuning en hulp;
- c. interpretaties ten aanzien van gedragingen van degene met dementie.

15 Het kan hierbij gaan om groepsinterventies of individuele interventies. De onderliggende hypothese van dergelijke interventies is dat hierdoor de coping en self-efficacy van mantelzorgers zal verbeteren en de wijze waarop zij het gedrag van degene met dementie interpreteren zal veranderen; dat psychische klachten en gevoelens van stress zullen verminderen, hun kwaliteit van leven zal verbeteren, en de kosten van de benodigde

20 gezondheidszorg hierdoor zal verminderen.

Zoeken en selecteren van literatuur

Er is voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn een systematische literatuursearch verricht naar systematische reviews in PubMed en de Cochrane Systematic Reviews database.

25

Samenvatting van de literatuur

Een Cochrane review van 11 RCT's (Vernooij-Dassen, 2011) onderzocht de effecten van cognitieve herstructurering bij mantelzorgers van personen met dementie. De cognitieve herstructurering in deze studies is gebaseerd op verschillende theoretische modellen, waarin cognitieve gedragstherapeutische technieken, in meer of mindere mate gecombineerd werden met bijvoorbeeld het verbeteren van coping vaardigheden of het bieden van psycho-educatie en steun.

30

35 Resultaten:

- meta-analyse van vier RCT's (N=515 deelnemers) liet een statistisch significant positief effect zien op angstklachten (mean difference (MD)- 0,21; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -0,39 tot -0,04);
 - meta-analyse van zes RCT's (N=595 deelnemers) liet een statistisch significant positief effect zien op depressie (MD -0,66; 95% BI -1,27 tot -0,05);
 - meta-analyse van vier RCT's (N=585 deelnemers) liet een statistisch significant positief effect zien op symptomen van stress (gerelateerd aan het zorg verlenen) (MD -0,24; 95% BI -0,40 tot -0,07);
 - er werden geen statistisch significante effecten gevonden op coping, self-efficacy en symptomen van stress (gerelateerd aan het gedrag van de persoon met dementie);
 - er werd geen statistisch significant effect gevonden op uitstel van opname van de persoon met dementie.
- 40
- 45

Evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de review van Vernooij-Dassen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat angstklachten is als matig beoordeeld, omdat:

- de methode van randomisatie in drie RCT's onduidelijk was;
- 5 – de blindering van patiënten en/of behandelaars in alle vier RCT'S onduidelijk was;
- de effectbeoordelaars in twee RCT'S niet geblindeerd waren.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat depressie is als laag beoordeeld, omdat:

- de methode van randomisatie in vier RCT's onvoldoende of onduidelijk was;
- 10 – de blindering van patiënten en/of behandelaars in alle zes RCT'S onduidelijk was;
- de effectbeoordelaars in drie RCT'S niet geblindeerd waren;
- er sprake was van heterogeniteit in effectgrootte tussen studies.

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat stress is als matig beoordeeld, omdat:

- 15 – de methode van randomisatie in drie RCT's onduidelijk was;
- de blindering van patiënten en/of behandelaars in alle vier RCT'S onduidelijk was;
- de effectbeoordelaars in drie RCT'S niet geblindeerd waren.

20 Conclusies uit de literatuur

Matige bewijskracht (GRADE)	Cognitieve herstructurering lijkt een positief effect te hebben op angst en stress klachten bij mantelzorgers. <i>Vernooij-Dassen, 2011</i>
--	--

Lage bewijskracht (GRADE)	Cognitieve herstructurering lijkt mogelijk een positief effect te hebben op depressieve klachten bij mantelzorgers. <i>Vernooij-Dassen, 2011</i>
--	---

Overwegingen

- 25 Door het feit dat mantelzorgers meer controle krijgen over hun psychisch welbevinden zou cognitieve herstructurering vaker kunnen plaatsvinden in Nederland.

Aanbevelingen

Adviseer mantelzorgers het toepassen van cognitieve herstructurering om psychische klachten (depressie, angst en aan de zorg gerelateerde symptomen van stress) te verminderen.	
---	--

30

Literatuur

Vernooij-Dassen M, Draskovic I, McCleery J, et al Cognitive reframing for carers of people with dementia. Cochrane Database Syst Rev 2011;(11):CD005318.

4.4.3 Interventies gericht op zowel de persoon met dementie als de mantelzorger

1. Gecombineerde interventies

Uitgangsvraag

- 5 Wat is het effect van gecombineerde interventies op cognitief functioneren, gedrag en stemming bij personen met dementie en de mentale gezondheid, gevoelens van belasting en sociale uitkomsten bij hun mantelzorgers?

10 **Inleiding**

Gecombineerde interventies zijn interventies die uit meerdere componenten (multi-component) bestaan. Componenten zijn bijvoorbeeld: het trainen van vaardigheden van mantelzorgers, psycho-educatie, het plannen van activiteiten en aanpassingen in de omgeving, het vergroten van de steun voor mantelzorgers, het aanleren van technieken aan mantelzorgers om beter voor

15 zichzelf te zorgen, lichamelijke training en casemanagement.

Het gaat doorgaans om interventies in de thuissituatie die ofwel primair op de mantelzorger en voor een klein gedeelte ook op de persoon met dementie zijn gericht of op beide.

Uitkomsten die met deze gecombineerde interventies worden beoogd betreffen:

- 20 – het functioneren van de persoon met dementie, zoals cognitie, ADL, stemming, gedrag en kwaliteit van leven;
- het functioneren van de mantelzorger, zoals stemming, belasting en/of competentie en kwaliteit van leven;
- uitstel van permanente opname in een zorginstelling van de persoon met dementie.
- 25

Zoeken en selecteren van literatuur

Er is voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn geen systematische literatuursearch verricht. Er is gebruik gemaakt van het KCE rapport uit 2011 en recente systematische reviews.

30

Samenvatting van de literatuur

Effecten op het functioneren van de persoon met dementie

35 Een systematische review (Van 't Leven, 2013) van 23 RCT's onderzocht de effecten van psychosociale interventies bij personen met dementie. De onderzochte interventies varieerden onder andere in duur en vorm/inhoud. De controle interventie was meestal standaard zorg of een wachtlijst.

Resultaten:

- 40 – acht RCT's hadden probleemgedrag als uitkomstmaat. Drie van de acht RCT's vonden een statistisch significante verbetering in gedrag in het voordeel van de interventie;
- zes RCT's hadden stemming als uitkomstmaat. Drie van de zes RCT's vonden een statistisch significante verbetering in stemming in het voordeel van de interventie;
- acht RCT's hadden kwaliteit van leven als uitkomstmaat. Vier van de acht RCT's vonden een
- 45 statistisch significante verbetering in kwaliteit van leven in het voordeel van de interventie.

De evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de review van Van 't Leven.

In een systematische review (Brodaty, 2012) werden de effecten van gecombineerde psychosociale interventies, gegeven door mantelzorgers, onderzocht bij personen met

50 dementie. De onderzochte interventies in de review varieerden onder andere in duur en

vorm/inhoud. Meta-analyse van 17 RCT's (N=onbekend) toonde een statistisch significante verbetering in gedrag en psychologische symptomen in het voordeel van de interventie (mean difference (MD) 0,34; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,20 tot 0,48). Er zijn geen evidence-tabellen van de individuele RCT's in de review van Brodaty.

5

Effecten op het functioneren van de mantelzorger

Een systematische review (Van 't Leven, 2013) van 23 RCT's onderzocht de effecten van psychosociale interventies bij mantelzorgers van personen met dementie.

10 Resultaten:

- negen RCT's hadden stemming als uitkomstmaat. Drie van de negen RCT's vonden een statistisch significante verbetering in stemming in het voordeel van de interventie;
- zeventien RCT's hadden ervaren belasting/competentie als uitkomstmaat. Dertien van de 17 RCT's vonden een statistisch significante verbetering in ervaren belasting/competentie in het voordeel van de interventie;
- tien RCT's hadden kwaliteit van leven als uitkomstmaat. Zeven van de tien RCT's vonden een statistisch significante verbetering in kwaliteit van leven in het voordeel van de interventie.

15

De evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de review van Van 't Leven.

20

In een systematische review (Brodaty, 2012) werden de effecten van gecombineerde psychosociale interventies, onderzocht bij mantelzorgers van personen met dementie. Meta-analyse van 13 RCT's (N=onbekend) toonde een net statistisch significante verbetering in de reactie van mantelzorgers op gedrag en psychologische symptomen van personen met dementie in het voordeel van de interventie (MD 0,15; 95% BI 0,04 tot 0,26). Er zijn geen evidence-tabellen van de individuele RCT's in de review van Brodaty.

25

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond vier systematische reviews en 11 additionele RCT's die het effect van verschillende gecombineerde psychosociale interventies gericht op mantelzorgers hadden onderzocht. Er werd over het algemeen een positief effect gevonden op psychologisch welbevinden, stemming, kwaliteit van leven en gevoelens van belasting van de mantelzorger. De evidence-tabellen van de individuele reviews en RCT's zijn te vinden in het KCE rapport.

30

Uitstel van opname van de persoon met dementie

Een systematische review (Van 't Leven, 2013) van 23 RCT's onderzocht het effect van psychosociale interventies op uitstel van opname. Zeven RCT's hadden uitstel van opname als uitkomstmaat. Vijf van de zeven RCT's vonden een statistisch significant uitstel van opname in het voordeel van de interventie

35

Het KCE rapport (Kroes, 2011) vond drie systematische reviews en drie additionele RCT's die het effect van verschillende gecombineerde psychosociale interventies gericht op het uitstellen van opname van personen met dementie hadden onderzocht. Er werd over het algemeen een positief effect gevonden op uitstel van opname.

40

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaten functioneren van personen met dementie (gedrag, stemming, kwaliteit van leven), functioneren van mantelzorgers (stemming, ervaren belasting, kwaliteit van leven) en uitstel van opname van personen met dementie is als matig beoordeeld, vanwege beperkingen in studie opzet (geen of onduidelijke randomisatie, blinding) en heterogeniteit in resultaten en interventies.

50

Conclusies uit de literatuur

Matige bewijskracht (GRADE)	Gecombineerde psychosociale interventies lijken een positief effect te hebben op gedrag, stemming en kwaliteit van leven van personen met dementie kunnen verminderen en psychologisch welbevinden, stemming, kwaliteit van leven en subjectieve belasting van mantelzorgers positief kunnen beïnvloeden. <i>Brodaty, 2012; Van 't Leven, 2013</i>
Matige bewijskracht (GRADE)	Gecombineerde psychosociale interventies lijken een positief effect te hebben op stemming, ervaren belasting en kwaliteit van leven van mantelzorgers van personen met dementie. <i>Brodaty, 2012; Kroes, 2011; Van 't Leven, 2013</i>
Matige bewijskracht (GRADE)	Gecombineerde psychosociale interventies lijken een positief effect te hebben op uitstel van opname in verpleeghuizen van personen met dementie. <i>Kroes, 2011; Van 't Leven, 2013</i>

5

Overwegingen

De in de literatuur beschreven interventies zijn vooral gericht op het trainen van vaardigheden met als doel: stress de baas te blijven, strategieën te ontwikkelen om met probleemgedrag van de persoon met dementie om te gaan, gevoelens van belasting te verminderen en tevredenheid met het leven te bevorderen. De resultaten zijn met name positief als de interventie wordt aangeboden als multi-component interventie, op maat gesneden en toegespitst op de specifieke situatie van de betreffende persoon met dementie en diens mantelzorgers. Er is een enorme variëteit in de vorm, duur en intensiteit van de onderzochte interventies. Een conclusie formuleren voor de meest optimale interventie is daardoor lastig.

15

Succesvolle gecombineerde interventies die primair op mantelzorgers gericht zijn bevatten in elk geval altijd partner counseling (30 tot 90 minuten).

Succesvolle gecombineerde interventies lijken interventies te zijn die uit ongeveer 9 tot 12 sessies bestaan, die de individuele behoeften van de persoon met dementie en diens mantelzorgers adresseren, die individueel in de thuissituaties worden aangeboden, over een periode van drie tot zes maanden met een regelmatige follow-up.

De effecten van de verschillende studies verschillen nogal. Dezelfde interventies kunnen in de ene studie wel, en in de andere studie geen significante effecten opleveren. Er worden vooral effecten gevonden wanneer uitkomstmaten afgestemd zijn op de functionele domeinen waar de interventie zich op richt, zoals ADL en IADL van de persoon met dementie en de competentie van de mantelzorgers. De conclusie van de meta-analyse van Van 't Leven et al., luidt dan ook dat de componenten van de interventie, de functionele domeinen waar deze zich op richt en de wijzen waarop deze wordt aangeboden (onder andere intensiteit) beter afgestemd moet worden op de behoeften van de persoon met dementie en diens mantelzorgers. Deze gecombineerde interventie zou zowel in een instelling als thuis aan kunnen worden geboden, maar vraagt wel om periodieke follow-up en actieve aanpassing van de interventie gedurende het beloop van de

ziekte rekening houdend met de veranderende behoeften van de persoon met dementie en diens mantelzorger.

5 **Aanbevelingen**

Adviseer een uit meerdere onderdelen samengestelde interventie ter verbetering van zowel het functioneren van de persoon met dementie als de mantelzorger. Deze interventie dient aan te sluiten op de individuele behoeften van zowel de persoon met dementie als de mantelzorger.	
---	--

Overweeg om voor mantelzorgers deelname aan een ondersteunende gespreksgroep en cognitieve herstructurering in de gecombineerde interventie op te nemen, bijvoorbeeld beweging en cognitieve stimulatie voor de patiënt en counseling voor de partner.	
--	--

Stem het aantal sessies en de lengte van de interventie af op de uitkomsten die de gecombineerde interventie beoogt.	
--	--

10 **Literatuur**

Brodaty H, Burns K. Nonpharmacological management of apathy in dementia: a systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20(7):549-64.

Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, et al. Dementie: welke niet-farmacologische interventies? KCE rapporten 160A. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2011. Report No.: 160A.

15 Van't Leven N, Prick AE, Groenewoud JG, et al. Dyadic interventions for community-dwelling people with dementia and their family caregivers: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2013;24:1-23.

2. Casemanagement

Uitgangsvraag

5 Wat is het effect van casemanagement op cognitief functioneren, gedrag en stemming bij personen met dementie en de mentale gezondheid, gevoelens van belasting en sociale uitkomsten bij hun mantelzorgers?

Inleiding

10 Casemanagement bij dementie is een vorm van zorgorganisatie voor patiënten met dementie en hun mantelzorgers in de thuissituatie en het verzorgingshuis waarin psychosociale (en soms) medicamenteuze interventies worden gecombineerd. Casemanagement moet gezien worden als de Nederlandse benadering/implementatie van de hiervoor beschreven gecombineerde
15 interventies. Casemanagement wordt door patiënten, mantelzorgers en zorgaanbieders in Nederland als “goede zorg” gezien en wordt verwoord in de Zorgstandaard Dementie (Alzheimer Nederland & Vilans, 2013). Deze Zorgstandaard Dementie geeft een uitgebreide beschrijving van wat casemanagement is en aan welke voorwaarden het dient te voldoen.

20 Casemanagement werd in het Landelijk Dementie Programma (Meerveld, 2004) gedefinieerd als: “het systematisch aanbieden van gecoördineerde zorg en benodigde ondersteuning op het terrein van behandeling zorg en welzijn, door een vaste professional die onderdeel uitmaakt van een lokaal samenwerkingsverband, gericht op thuiswonende personen met dementie en hun naasten gedurende het hele traject van ‘niet pluis’ of de diagnose tot aan opname of overlijden”.

Vormen van casemanagement

25 Casemanagement bij dementie kent verschillende verschijningsvormen (Peeters et al., 2012). Deze verschillen zijn onder andere veroorzaakt door de vrijheid van regio’s om op eigen wijze netwerken te vormen en het ontbreken van een eenduidige structurele financieringsstructuur. Er wordt door Peeters onderscheid gemaakt tussen casemanagement als eigenstandige functie en als onderdeel van een andere functie. De professional werkt volledig als casemanager
30 dementie of vervult deze rol bijvoorbeeld binnen een functie bijvoorbeeld als wijkverpleegkundige of praktijkondersteuner van een huisarts.

Taken casemanager

35 De taken van de casemanager dementie zijn beschreven in het Expertisegebied casemanager dementie (Verkade et al., 2012). De casemanager dementie is in eerste instantie zelf hulpverlener. Hij of zij biedt patiënten met dementie en hun mantelzorgers ondersteuning, begeleiding en behandeling. Daarnaast is de casemanager dementie coördinator van zorg. Hij of zij is langdurig beschikbaar en deskundig op het gebied van dementie, de gevolgen en mogelijkheden voor begeleiding, behandeling en zorg. De casemanager dementie werkt bij
40 voorkeur samen in een multidisciplinair verband en kan bij zorgvragen die de deskundigheid van de casemanager dementie overstijgen een beroep doen op een gespecialiseerd arts of psycholoog. Essentiele onderdelen van casemanagement bij dementie zijn (1) informeren over de ziekte en zorgmogelijkheden, (2) begeleiden van de patiënt en diens mantelzorgers, (3) coördineren van zorg en (4) in beperkte mate praktische hulp (Verkade et al., 2010). Veel
45 dementie netwerken bieden aanvullend geïntegreerde behandeling en crisisinterventie aan. De casemanager dementie werkt op een methodische wijze wat onder andere tot uiting komt in zorgdiagnostiek en een anticiperend zorgplan.

De Zorgstandaard Dementie (Alzheimer Nederland & Vilans, 2013) noemt voor casemanagement een aantal uitgangspunten als voorwaarde. Samengevat zijn dit:

- casemanagement bij dementie is cliënt- en systeemgericht en vraagvolgend;
- de vertrouwensrelatie tussen de cliënt, mantelzorger en casemanager is van belang en vraagt om een wederzijdse “klik” en continuïteit in tijd;
- casemanagement stimuleert zelfmanagement en empowerment;
- casemanagement vindt plaats vanuit een multidisciplinaire context waarbij diagnostiek en behandeling wordt geïntegreerd;
- bij comorbiditeit is dementie dominant voor het (medische) beleid;
- casemanagement heeft een onafhankelijke positie ten opzicht van verschillende zorgaanbieders in de regio;
- een individueel zorgplan is de basis voor het casemanagementtraject.

Zoeken en selecteren van literatuur

Er is voor dit onderdeel van de herziening van de richtlijn geen systematische literatuursearch verricht. Er is gebruik gemaakt van het KCE rapport uit 2011 en recente systematische reviews.

Samenvatting van de literatuur

Een systematische review (Somme, 2012) van zes RCT'S onderzocht het effect van casemanagement bij personen met dementie. Vier van de zes RCT's vonden een statistisch significant positief effect op de kwaliteit van leven van zowel de cliënt als de mantelzorger. Er werd geen statistisch significant effect op het uitstellen van opname gevonden. Evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de review.

Een andere systematische review (Pimouguet, 2010) van 13 RCT's onderzocht het effect van casemanagement bij personen met dementie. Vier van de 13 RCT's lieten een statistisch significant positief effect zien op uitstel van opname. Evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de review.

Een RCT (Jansen, 2011) onderzocht het effect van casemanagement bij 90 personen met symptomen van dementie en hun mantelzorgers. De studie liet geen statistisch significante effecten zien op het functioneren van de mantelzorger (gevoel van competentie, kwaliteit van leven) of de kwaliteit van leven van de patiënt na 12 maanden follow-up.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven van personen met dementie en mantelzorgers is als laag beoordeeld, vanwege beperkingen in studie opzet (geen of onduidelijke randomisatie, blinding), heterogeniteit in resultaten en interventies en omdat extrapoleerbaarheid naar de Nederlandse situatie matig is (meeste RCT's uitgevoerd in buitenland met andere gezondheidszorgsystemen).

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat uitstel van opname van personen met dementie is als laag beoordeeld vanwege beperkingen in studie opzet (geen of onduidelijke randomisatie, blinding), heterogeniteit in resultaten en interventies en extrapoleerbaarheid naar de Nederlandse situatie matig is (meeste RCT's uitgevoerd in buitenland met andere gezondheidszorgsystemen).

Conclusie uit de literatuur

Lage bewijskracht (GRADE)	Casemanagement, zoals toegepast in de Nederlands situatie is beperkt onderzocht. Uit de gedane Nederlandse onderzoeken lijkt er geen effect te zijn op de kwaliteit van leven van de persoon met de dementie en diens mantelzorger of op uitstel van opname. <i>Jansen, 2011; Pimouguet, 2010; Somme, 2012</i>
--	---

Overwegingen

5 Casemanagement bij dementie kan als totale interventie worden beoordeeld op effectiviteit maar ook op de afzonderlijke componenten. Er is relatief weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit van casemanagement bij thuiswonende patiënten met dementie als totale interventie. De geïdentificeerde onderzoeken verschillen in kwaliteit en in opzet, uitvoering en vormgeving van de interventie.

10 Er is beperkt onderzoek gedaan in de Nederlandse situatie. De RCT van Janssen et al., vond geen significante effecten. Een verklaring die de auteurs geven is dat patiënten in een vroeg stadium van dementie mogelijk nog geen baat hebben van de interventie. Aan de andere kant is het mogelijk dat casemanagement wel effectief zou zijn als het volledig en in aangepaste vorm geïmplementeerd zou worden, gericht zou zijn op mantelzorgers die meer stress ervaren of als effecten op langere termijn geëvalueerd zouden worden. Bijvoorbeeld zoals de gecombineerde interventies worden toegepast zoals beschreven in de desbetreffende paragraaf.

15 Een landelijke evaluatie van casemanagement bij dementie (Peeters, 2012) toont tevredenheid aan bij mantelzorgers over casemanagement. De Zorgkostenmonitor Dementie (VGZ, 2012) laat zien dat casemanagement bij dementie andere zorgkosten kan doen afnemen. Om deze redenen en om de reden dat casemanagement zoals toegepast wordt in Nederland sterke overeenkomsten vertoont met de gecombineerde interventies verdient het aanbeveling om casemanagement te overwegen.

25

Aanbevelingen

Overweeg om casemanagement actief te bespreken en aan te bieden bij het opstellen van het individuele zorgplan voor dementie.	
---	--

30 Literatuur

- Alzheimer Nederland & Vilans. Zorgstandaard Dementie. Utrecht, 2013
- Jansen AP, van Hout HP, Nijpels G, et al. Effectiveness of case management among older adults with early symptoms of dementia and their primary informal caregivers: a randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud* 2011;48(8):933-43.
- 35 Meerveld J, Schumacher J, Krijger E, et al. Landelijk dementieprogramma (werkboek). Vilans; 2012.
- Peeters JM, de Lange J, van Asch I, et al. Landelijke evaluatie van casemanagement dementie. NIVEL; 2012.
- Pimouguet C, Lavaud T, Dartigues JF, et al. Dementia case management effectiveness on health care costs and resource utilization: a systematic review of randomized controlled trials. *J Nutr Health Aging* 2010;14(8):669-76.
- Somme D, Trouve H, Drame M, et al. Analysis of case management programs for patients with dementia: a systematic review. *Alzheimers Dement* 2012;8(5):426-36.
- 40 Verkade PJ, van MB, Brink C, et al. Delphi research exploring essential components and preconditions for case management in people with dementia. *BMC Geriatr* 2010;10:54
- Verkade PJ, Kupers T, van Wees C, et al. Expertisegebied casemanagement dementie. V&VN; 2012.
- Vrijzen J, Hull H. Rapportage onderzoek zorgkostenmonitor dementie. Zorgkantoren Cooperatie VGZ; 2012.

4.4.4 Interventies gericht op verzorgend personeel

1. Scholing van verzorgend personeel in het verpleeghuis bij personen met dementie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is het effect van scholing op functioneren en werkbeleving van verzorgend personeel en probleemgedrag van personen met dementie?

Inleiding

- 10 Psychosociale interventies worden genoemd als eerste keuze bij de behandeling van probleemgedrag bij dementie. Dit is een breed scala aan behandelingsopties waarvoor scholing van verzorgend personeel noodzakelijk zou kunnen zijn. Waarbij scholing aan verzorgend personeel als doel heeft het hanteerbaar maken en het bevorderen van omgaan met patiënt met gedragsproblemen en het verminderen van het fixeren van personen met dementie.

15

Zoeken en selecteren van literatuur

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is geen literatuur search uitgevoerd, maar wordt gebaseerd op het rapport van Kroes et al (2011).

20

Samenvatting van de literatuur

De systematische review van Olazaran (2010) vond twee RCT's die het effect van scholing van verzorgend personeel op het verminderen van het gebruik van fixatiemethoden onderzochten.

- 25 Er werd een klein effect gevonden. Vier RCT's onderzochten het effect van scholing (dementie management) van verzorgend personeel in verpleeghuizen op het verminderen van gedragsproblemen van personen met dementie. Meta-analyse liet een klein statistisch significant positief effect zien in het voordeel van de interventie.

- 30 Een systematische review (Elliott, 2012) van zes RCT's onderzocht de effecten van scholing van verzorgend personeel. Er werden geen (blijvende) effecten gevonden van scholing op functioneren van de verzorgende (stress, werktevredenheid, kennis). In één RCT werd een lichte verbetering in depressie en agressief gedrag gezien.

- 35 Een systematische review (Seitz, 2012) vond elf RCT's die het effect van scholing van verzorgend personeel onderzochten. Drie van de elf RCT's lieten een statistisch significant positief effect zien op het verminderen van gedragsproblemen van personen met dementie.

Evidence-tabellen van de individuele RCT's zijn te vinden in de reviews.

40

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat gedragsproblemen van personen met dementie is door de reviews als laag beoordeeld, vanwege beperkingen in studie opzet (geen of onduidelijke randomisatie en/of blinding) en heterogeniteit in resultaten en interventies.

45

De bewijskracht van de literatuur voor de uitkomstmaat functioneren van de verzorgende met dementie is door de reviews als laag beoordeeld, vanwege beperkingen in studie opzet (geen of onduidelijke randomisatie en/of blinding) en heterogeniteit in resultaten en interventies.

Conclusies uit de literatuur

Lage bewijskracht (GRADE)	Scholing van verzorgend personeel in verpleeghuizen lijkt mogelijk een positief effect te hebben op het verminderen van gedragsproblemen bij personen met dementie. <i>Olazaran, 2010; Seitz, 2012</i>
----------------------------------	---

Lage bewijskracht (GRADE)	Scholing van verzorgend personeel in verpleeghuizen lijkt geen blijvend positief effect te hebben op het functioneren (stress, werktevredenheid, kennis) van verzorgend personeel. <i>Elliott, 2012</i>
----------------------------------	--

5 Overwegingen

Vanuit de verschillende systematische reviews zijn er aanwijzingen dat scholing van verzorgend en verplegend personeel bij personen met dementie kan leiden tot een reductie van gedragsproblemen. Daarnaast wordt scholing noodzakelijk geacht vanuit zorgorganisaties en patiënten en professioneel perspectief. Wel zijn er onduidelijkheden over de effecten op de langere termijn en de mate van toepassen in de dagelijkse routinezorg.

Aanbevelingen

Draag actief en laagdrempelig bij aan het verspreiden en benutten van de relevante kennis en inzichten met betrekking tot dementie onder verzorgend personeel.	
--	--

15 Literatuur

- Elliott KE, Scott JL, Stirling C, et al. Building capacity and resilience in the dementia care workforce: a systematic review of interventions targeting worker and organizational outcomes. *Int Psychogeriatr* 2012;24(6):882-94.
- Olazaran J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(2):161-78.
- 20 Seitz DP, Brisbin S, Herrmann N, et al. Efficacy and feasibility of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia in long term care: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(6):503-6.

Hoofdstuk 5 Overige onderwerpen

5.1 Regionale samenwerking dementiezorg

5 Vanwege de complexiteit van het ziektebeeld en de diversiteit aan behandel- en begeleidingsmogelijkheden, vragen zowel de diagnostiek, als de zorg voor en de behandeling van dementie om samenwerking tussen betrokken hulpverleners. De inrichting van de dementiediagnostiek en -zorg in Nederland is per regio echter duidelijk verschillend. De verwachting is dat, bijvoorbeeld gezien de demografische verschillen tussen de regio's, dit de komende jaren zo zal blijven. Eén model van dementieorganisatie over heel Nederland is daarom 10 een utopie. Het is echter wel mogelijk en van groot belang om te komen tot regionale transmurale afstemming wat betreft diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met dementie in de eerste, tweede en derde lijn. Ook dient er duidelijkheid te zijn voor patiënten en naasten wat betreft de in die regio gehanteerde afspraken ten aanzien van de verschillende 15 onderdelen van de ketenzorg/sociale kaart (zie bijvoorbeeld www.ketenzorgdementie.nl). De NHG Standaard Dementie 2012, de Handreiking Dementie Verenso 2008, deze Multidisciplinaire Richtlijn Dementie 2014, de LESA richtlijn (Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraken), en de Zorgstandaard Dementie zouden gebruikt dienen te worden als uitgangspunten voor het maken van dergelijke transmurale regionale afspraken. Participatie van 20 patiënten- en mantelzorgvertegenwoordiging is hierbij sterk aan te raden om goede aansluiting van het aanbod met de zorgvragen te bewaken en ervoor te zorgen dat de hulpvrager zijn weg kan vinden in de regionale zorgafspraken.

Goede regionale zorgafspraken dementie zouden de volgende items moeten bevatten:

- 25 In de transmurale afspraken worden de verschillende patiëntenprofielen omschreven voor verwijzing naar specifieke specialismen (bijvoorbeeld naar geheugenpolikliniek/AlzheimerCentrum/verpleeghuis/dagbehandeling/GGZ etc.):
- er zijn afspraken ten aanzien van de crisiszorg bij dementie.
 - er zijn afspraken ten aanzien van ziekte- én zorgdiagnostiek (over de invulling hiervan en wie 30 doet wat).
 - er zijn afspraken ten aanzien van verantwoordelijkheden van de professionals in de ketenzorg waardoor snelle en accurate communicatie wordt gewaarborgd.
 - er zijn afspraken ten aanzien van de communicatie tussen professionals en met de patiënt en naaste.
 - 35 – er is helderheid ten aanzien van zorgbegeleidings- of casemanagement taak tijdens het dementietraject.
 - er zijn afspraken ten aanzien van de longitudinale begeleiding van de mantelzorg.
 - er zijn financieringsregelingen voor het uitvoeren onderdelen van de Zorgstandaard Dementie.

40 Bij het maken van deze afspraken wordt zoveel mogelijk getracht de taken van de betrokken professionals (en de instellingen die zij vertegenwoordigen) complementair aan elkaar te maken om een zo effectief en doelmatig mogelijk zorgaanbod te realiseren. Hierbij kan de Zorgstandaard Dementie, net zoals de andere richtlijnen als basis dienen.

45

Aanbevelingen

Hulpverleners moeten in Nederland per regio, voor patiënten en hun naasten goed vindbare en heldere afspraken maken over hoe en door wie de hulpvragen worden beantwoord van de patiënt met dementie in de verschillende stadia van het ziekteproces.	
---	--

Literatuur

- 5 Alzheimer Nederland & Vilans. Zorgstandaard Dementie. Utrecht, 2013
Nederlands Huisartsen Genootschap. LESA Dementie met specialisten ouderengeneeskunde. Utrecht, 2009
Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Dementie. Utrecht, 2012
Verenso. Handreiking Dementie. Utrecht, 2008

5.2 De Zorgstandaard Dementie en de multidisciplinaire richtlijn.

Over hulp bij dementie zijn ongeveer 80 richtlijnen opgesteld in Nederland. Sinds 18 juli 2013 is voor dementie ook de landelijke Zorgstandaard Dementie opgesteld (Alzheimer Nederland & Vilans, 2013). Vanaf 2013 hoort daar ook deze multidisciplinaire richtlijn bij. Richtlijnen en de
5 Zorgstandaard Dementie maken op verschillende manieren gebruik van elkaar en verschillen in gebruiksdoel, doelgroep en gehanteerde bronnen.

Voorbeeld

10 In de Zorgstandaard Dementie staat beschreven dat de diagnostiek bij dementie breed, outreachend en multidisciplinair is en dat de dementieketen in ieder geval drie vormen aanbiedt. 1) Thuisdiagnostiek voor mensen met een vermoeden van dementie, die hieraan de voorkeur geven of voor wie het lastig is om het huis te verlaten; 2) een basis geheugenpolikliniek voor mensen met een vermoeden van dementie met specifieke mogelijkheden bij psychiatrische
15 comorbiditeit, complexe gedragsstoornissen; ernstige systeemproblematiek en zorgweigerings; 3) een specialistische geheugenpolikliniek voor mensen met een vermoeden van dementie en bij wie complexe factoren specialistische kennis of apparatuur vereisen.

In de Zorgstandaard Dementie wordt voor de wensen en eisen aan het diagnostisch onderzoek verwezen naar vigerende richtlijnen. Letterlijk staat in de Zorgstandaard Dementie: de ziekte- en
20 zorgdiagnostiek wordt methodisch en 'State of the art' uitgevoerd volgens de richtlijnen van de beroepsverenigingen.

Gebruiksdoel

25 Richtlijnen zijn systematisch ontwikkelde aanbevelingen voor de beroepspraktijk. Ze zijn gemaakt om professionals te ondersteunen bij beslissingen over passende zorg of behandeling in specifieke patiëntsituaties. Een richtlijn heeft tot doel de besluitvorming van professionals te ondersteunen en aan te geven wat het beste gedaan kan worden gedurende de behandeling bij een omschreven groep patiënten, primair op basis van wetenschappelijk bewijs, zo nodig
30 aangevuld op basis van consensus in de beroepsgroep en/of wet- en regelgeving.

Een zorgstandaard geeft een functionele beschrijving van de optimale dementiezorg en is gemaakt voor mensen met dementie en hun mantelzorgers, voor inkopers van integrale dementiehulp en voor professionals die de zorg willen verbeteren. In de Zorgstandaard
35 Dementie is naast de functionele beschrijving ook opgenomen op welke wijze de zorg wordt georganiseerd en wanneer, maar niet: wie deze uitvoert of waar dit gebeurt. De wensen en behoeften van mensen met dementie en hun naasten zijn uitgangspunt van optimale dementiezorg. Zij worden ondersteund zodat zij zelf zo lang mogelijk de regie over hun zorgtraject kunnen behouden. De Zorgstandaard Dementie omvat het complete zorgproces van
40 de eerste signalen tot aan nazorg na overlijden. Het karakter van de zorg is multidisciplinair en beschrijft het zorgproces in een keten. Voor de nadere invulling van de zorg wordt verwezen naar de relevante richtlijnen, protocollen en de multidisciplinaire richtlijn.

De definitie gehanteerd voor de Zorgstandaard Dementie is die van het Ministerie van VWS
45 (bron rapport Zorgstandaarden in Model).

“Een zorgstandaard geeft vanuit het patiëntperspectief een op actuele en zo mogelijk wetenschappelijk onderbouwde inzichten gebaseerde functionele beschrijving van de multidisciplinair georganiseerde individuele preventie en zorg, ook inhoudende de ondersteuning bij zelfmanagement, voor een bepaalde chronische ziekte gedurende het complete

zorgcontinuüm, alsmede een beschrijving van de organisatie van de betreffende preventie en zorg en de relevante kwaliteitsindicatoren.”

5 **Doelgroepen**

Richtlijnen en zorgstandaarden hebben verschillende doelgroepen. Richtlijnen zijn ontwikkeld door en voor professionals. De Zorgstandaard Dementie is bedoeld voor aanbieders, beroepskrachten en vrijwilligers die te maken krijgen met de preventie, diagnostiek, zorg en behandeling en ondersteuning bij dementie, maar ook voor de mensen met (een vermoeden op) dementie zelf en hun naasten en voor zorgverzekeraars. Daarom is voor mensen met dementie en hun naasten een vertaling gemaakt van de Zorgstandaard Dementie gemaakt in de vorm van een patiëntenversie.

Zorgaanbieders kunnen met de Zorgstandaard Dementie hun aanbod afstemmen op de verwachtingen van mensen met dementie. Zorgverzekeraars bieden op basis van de Zorgstandaard Dementie een goede stimulans aan aanbieders. Het is een basisdocument voor de zorginkoop. De Zorgstandaard Dementie is van toepassing op mensen bij wie dementie de bovenliggende ziekte is.

20

Bronnen

De richtlijn bevat de beste medische behandeling bij mensen met dementie op basis van wetenschappelijk bewijs. De Zorgstandaard Dementie is breder. De Zorgstandaard Dementie is gebaseerd op wensen en behoeften van patiënten en hun mantelzorgers, op inzichten door zo groot mogelijke consensus onder betrokken professionals als wetenschappelijk bewijs ontbreekt, op recente wetenschappelijke inzichten die nog niet in een richtlijn zijn vervat en op geldende richtlijnen van verschillende professionele beroepsgroepen. Met de komst van nieuwe wetenschappelijke inzichten en meer actuele professionele richtlijnen zal ook de Zorgstandaard Dementie worden geactualiseerd.

30

Schematisch samengevat:

	Zorgstandaard Dementie	(multidisciplinaire) richtlijn
Wat	Functionele beschrijving	Ter ondersteuning van beslissingen in de professionele praktijk. Biedt op onderdelen nadere invulling aan de Zorgstandaard Dementie
Voor	Aanbieders, professionals, vrijwilligers, inkopers, patiënten en hun naasten	Een of meerdere groepen professionals
Reikwijdte	Hele traject voor patiënten met een bepaalde chronische ziekte vanaf preventie, ondersteuning bij zelfmanagement, complete continuüm van zorg en behandeling tot aan nazorg na overlijden.	Zorg en behandeling door professionele beroepsbeoefenaars voor een omschreven groep patiënten.
Organisatie	Inclusief de organisatie van de zorg en indicatoren	Inclusief aanbevelingen voor organisatorische en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn
Gebaseerd op	<ul style="list-style-type: none">• Wensen en behoeften van patiënten en hun mantelzorgers• Vigerende richtlijnen van verschillende professionele beroepsgroepen• Inzichten op basis van zo groot mogelijke consensus en goede praktijkvoorbeelden• Inzichten op basis van wetenschappelijk evidentie die nog niet in een richtlijn is vervat	Inzichten op basis van wetenschappelijk evidentie

Literatuur

Alzheimer Nederland & Vilans. Zorgstandaard Dementie. Utrecht, 2013

5.3 Wilsbekwaamheid ten aanzien van medische besluitvorming

Inleiding

5 Bij patiënten met cognitieve stoornissen en dementie is de beoordeling van wilsbekwaamheid ten aanzien van medische en verpleegkundige behandelbeslissingen regelmatig aan de orde. Bij de besluitvorming hierover spelen medische overwegingen vanzelfsprekend een rol, maar deze besluitvorming wordt ook in sterke mate bepaald door wet- en regelgeving.

Wilsbekwaamheid

10 In deze tekst wordt uitsluitend de term 'wilsbekwaamheid' gebruikt. De term 'beslisvaardigheid' wordt vaak als equivalent van wilsbekwaamheid gebruikt, hoewel beide termen strikt genomen niet met elkaar overeenkomen. Door de wetgever wordt onder wilsbekwaamheid verstaan: 'Het in staat zijn tot een redelijke afweging van de belangen ter zake' (WGBO). Hiervoor is beslisvaardigheid, alsmede begripsvermogen en het kunnen afwegen van waarden noodzakelijk (KNMG, 2004).

15

Zoekstrategie

20 Aangezien zowel juridische, ethische, culturele, maatschappelijke als medische aspecten hierbij een rol spelen, kan in het bestek van deze richtlijn geen uitputtend, systematisch overzicht van de literatuur op dit terrein worden gegeven.

25 Een systematische zoektocht in de literatuur tot juli 2012 leverde geen instrumenten op voor vaststelling van wilsbekwaamheid, die in de Nederlandse context specifiek voor deze populatie zijn ontwikkeld en onderzocht (Zoektermen: ("Dementia" (MeSH)) OR "Mild Cognitive Impairment" (MeSH) OR dementia or cognitive decline) and (decisional capacity or assessment or capacity to consent), met 172 treffers: geen empirisch onderzoek naar een Nederlandstalig instrument voor klinische behandelbeslissingen).

30 Hier wordt volstaan met het trekken van een aantal conclusies uit de bestaande achtergrondliteratuur en het geven van een aantal aanbevelingen op basis van consensusvorming over het vaststellen van de wilsbekwaamheid voor behandelbeslissingen bij patiënten met cognitieve stoornissen en in het bijzonder patiënten met dementie.

35 **Samenvatting van de literatuur**

Juridisch kader

40 Voor de beoordeling van wilsbekwaamheid of beslisvaardigheid bij behandelbeslissingen wordt het juridisch kader gevormd door de Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO), de Wet Bijzondere Opnames Psychiatrische Ziekenhuizen (BOPZ), de Wet op het Mentorschap en de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO). De wetgever operationaliseert wilsbekwaamheid echter niet in de wet. De KNMG heeft in haar rapport 'Van wet naar praktijk. Implementatie van de WGBO deel twee ' als bijlage opgenomen een 'Stappenplan bij beoordeling van wilsbekwaamheid' (KNMG, 2004). De werkgroep gaat uit van deze algemene regels aangaande de vaststelling van wilsbekwaamheid bij medische beslissingen in Nederland. Deze vormen ook de basis voor de Handreiking wilsonbekwaamheid' voor Specialisten Ouderengeneeskunde (Verenso, 2008) en voor de instructie voor ouderenpsychologen zoals beschreven in het Handboek Ouderenpsychologie (Diesfelt, 2007).

50 Voor beoordeling van wilsbekwaamheid inzake een testament heeft de Nederlandse Notariële Broederschap (KNB: URL iom KNB) een protocol opgesteld van zorgvuldigheidseisen voor de

notaris. Bij twijfel wordt de notaris geadviseerd het advies van een onafhankelijk medicus in te roepen. Voor het geval het een vraag van de notaris naar wilsbekwaamheid in de context van dementie betreft, adviseren wij dat slechts medisch specialisten met ervaring in het vaststellen van wilsbekwaamheid bij dementie deze adviesrol op zich nemen en dat zij de procedure bij een dergelijke vraag uitvoeren als onderstaand aanbevolen.

Het vaststellen van wils(on)bekwaamheid ten behoeve van bewindvoering en mentorschap wordt in principe door de rechtbank uitgevoerd. De rechter kan eventueel ook medisch advies inwinnen. Hier geldt dezelfde werkwijze, waarbij een advies het best kan worden gegeven door een onafhankelijk arts.

Medische

beoordeling

In de praktijk kan wilsbekwaamheid worden gezien als het vermogen tot het nemen van een verantwoord besluit na informatie te hebben gekregen over de te nemen beslissing. Dit komt overeen met het al dan niet geven van 'informed consent, dat wil zeggen het geven van geïnformeerde toestemming voor een bepaalde vorm van zorgverlening (WGBO)'. Toetsing van de wilsbekwaamheid houdt dus in het nagaan of de betrokkene in staat is tot een inhoudelijk verantwoorde keuze te komen, dus om al dan niet informed consent te geven. Aan wilsbekwaamheid kunnen vier aspecten worden onderscheiden (Appelbaum, 1981; Appelbaum, 1995):

- inzicht in de situatie en de opties: het begrip van de informatie die verband houdt met de medische beslissing die aan de orde is;
- de gevolgen van verschillende keuzes op waarde kunnen schatten: het rationeel kunnen verwerken van de informatie;
- de redelijke keuze kunnen maken en beargumenteren: het kunnen wegen van de informatie in relatie tot de eigen normen en waarden, inclusief de risico's en belasting van de behandeling of diagnostische verrichting en de eventuele alternatieven;
- de keuze kenbaar kunnen maken: het maken van een keuze ten aanzien van de voorgestelde interventie (onderzoek, behandeling) en het vervolgens ook kenbaar kunnen maken (verbaal of non-verbaal) van deze keuze;

Het vaststellen van een 'dementie' zegt weinig over de wilsbekwaamheid voor een bepaalde beslissing. Uit de literatuur is bekend dat 20 tot 45% van de patiënten met een beginstadium van dementie door experts als wilsbekwaam wordt beoordeeld (Vellinga, 2002; Meulenbroek, 2010; Plamer, 2012; Kim, 2011). Een valide beoordeling van wilsbekwaamheid vraagt daarom meer dan een diagnose. Hierover bestaat brede consensus in de literatuur (Meulenbroek, 2010). De goudstandaard, zowel bij onderzoek naar beslisvaardigheid voor klinische beslissingen als voor het besluit over deelname aan een wetenschappelijk onderzoek, is het gestructureerde interview van de patiënt door een expert met ervaring op dit gebied.

De betrouwbaarheid van het ongestructureerd klinisch oordeel van de behandelend arts of een speciaal medisch specialistisch consult is onderzocht door Kim, Karlawish et al. Deze methode heeft een lage interdoktersbetrouwbaarheid bij lichte stadia van dementie indien deze niet nader wordt gestructureerd (κ 0,14) (Kim, 2011; Marson, 2000). De betrouwbaarheid kan echter worden vergroot door training op dit terrein en door gebruik van gestructureerde standaardinterviews (κ 0,39 tot 0,57) (Hamann, 2011; Marson, 2000).

Conclusies

Niet beoordeeld	De medische beroepsgroepen hebben handreikingen opgesteld voor de beoordeling van wilsonbekwaamheid KNMG, Verenso, ouderenpsychologen
Niet beoordeeld	Voor de beoordeling van wilsbekwaamheid voor medische beslissingen kunnen vier aspecten worden onderscheiden: 1. Inzicht in de situatie en de opties: 2. De gevolgen van verschillende keuzes op waarde kunnen schatten: 3. De redelijke keuze kunnen maken en beargumenteren: 4. De keuze kenbaar kunnen maken: Handreiking KNMG en Handboek Ouderenpsychologie
Niet beoordeeld	Het ongestructureerd klinisch oordeel inzake de beslisvaardigheid bij lichte dementie van de behandelend arts of zoals vastgesteld in een speciaal medisch specialistisch consult laat van arts tot arts veel variatie in eindoordeel zien. Appelbaum, 1981; Kim, 2011; Karlawish, 2011

5

Overwegingen

Iedere behandelend arts is volgens de WGBO verplicht te beoordelen wat een patiënt kan bevatten en wat hij/zij van een behandelvoorstel denkt, óók bij wilsonbekwaamheid. Vaststelling van wilsonbekwaamheid ontslaat de arts niet van de plicht tot passend overleg met en aangepaste begeleiding van de patiënt. Hiervoor kunnen ook specifieke hulpmiddelen (geheugensteunen, visueel informatie materiaal en andere) worden gebruikt (Karlawish, 2011; Marson, 2000; Griffith, 2005; Grisso, 1995).

Het vaststellen van dementie of de ziekte van Alzheimer geeft geen antwoord op de vraag naar wilsbekwaamheid voor een bepaald probleem (WGBO, 2004; Verenso, 2008; Diesfeldt, 2007). Slechts in uitzonderingsgevallen is een algemeen oordeel over iemands wilsbekwaamheid mogelijk, zoals bij ernstig demente mensen en mensen die bewusteloos zijn. Zeer ernstige stadia van dementie maken een formele beoordeling van wilsonbekwaamheid voor de meeste behandelbeslissingen daarom meestal niet meer zinvol. In alle andere gevallen dient, wanneer er een reden aanwezig is voor een formele beoordeling van wilsbekwaamheid, deze beoordeling specifiek gericht te zijn op de voorliggende keuze of beslissing

Beoordeling van wilsbekwaamheid geschiedt in een gesprek waarin de belangrijkste criteria voor wilsbekwaamheid (zie de eerdere genoemde vier niveaus: geïnformeerd kunnen worden, kunnen begrijpen, wegen en besluiten), getoetst worden aan de hand van vragen over de essentiële zaken van het voorliggende probleem en de te maken keuze (WGBO, 2004; Appelbaum, 1995; Vellinga, 2002). Door middel van neuropsychologische diagnostiek kan de psycholoog aspecten in kaart brengen en tevens factoren identificeren die hinderend zijn voor het besluitvormingsproces.

30

Het formeel beoordelen van wilsbekwaamheid dient te worden uitgevoerd door specialisten met ervaring hierin, zonder dat dit aan een specifiek medisch specialisme is voorbehouden. Het hangt af van de aard en context van de beslissing of de beoordeling door een onafhankelijk arts

zonder behandelrelatie met de patiënt moet worden uitgevoerd. Dit laatste is met name noodzakelijk bij een beoordeling in het kader van een juridisch advies. Bij twijfel door een bepaalde professional is het raadzaam (de patiënt te adviseren) een tweede opinie te vragen of twee professionals samen de beoordeling te laten uitvoeren (Kim, 2011).

5

De beoordeling van wilsbekwaamheid vraagt medisch-specialistische expertise, ervaringen met dergelijke beoordelingen en met diagnostiek van cognitieve stoornissen, en kennis van de relevante juridische kaders. In een aantal gevallen, zeker wanneer het een beoordeling betreft in het kader van een formeel document (bijvoorbeeld testament, euthanasieverklaring) en/of een

10

controversiële behandeling, kan het bovendien zinvol zijn advies in te winnen van een gezondheidsjurist (bijvoorbeeld ziekenhuisjurist).

Bij de beoordeling van wilsbekwaamheid geldt het principe van proportionaliteit als leidraad (Widdershoven, 2002): naarmate een beslissing belangrijker of ingrijpender is, dat wil zeggen

15

potentieel grotere gevolgen heeft voor de gezondheid, zowel in de zin van winst als van risico's en belasting van ingrepen, is meer overleg nodig en mogen er hogere eisen aan de wilsbekwaamheid worden gesteld.

Wanneer een behandeling weinig ingrijpend is, de risico's beperkt zijn en de mogelijke winst verbonden aan de behandeling groot is, is een minder kritische beoordeling van de wilsbekwaamheid aangewezen, omdat het besluit tot behandelen vrijwel altijd in het voordeel van de patiënt is (Widdershoven, 2002; Vellinga, 2002; Meulenbroek, 2010; Palmer, 2012). Het kan de autonomie van de patiënt schaden wanneer ook in die gevallen laagdrempelig een formele beoordeling wordt uitgevoerd (Widdershoven, 2002).

20

25

Wilsbekwaamheid veronderstelt ook het vrijelijk kunnen kiezen; dus depressie of psychose kunnen de wilsbekwaamheid ook negatief beïnvloeden (Appelbaum, 1981). Naast de beoordeling van de cognitieve functies, is een psychiatrisch onderzoek aangewezen bij het onderzoek naar wilsbekwaamheid (Widdershoven, 2002) indien een depressie of psychose wordt vermoed.

30

Aansluitend op de beoordeling van de wilsbekwaamheid kunnen een aantal maatregelen worden genomen variërend van onder bewindvoering stellen, het aanstellen van een mentor of wettelijk vertegenwoordiger en het opstellen van een wilsverklaring. Voor een beschrijving en het starten van deze procedures wordt verwezen naar: de NHG Standaard Dementie¹, de Zorgstandaard Dementie² en de Stichting Alzheimer Nederland. Voor andere aspecten (euthanasie, verzet) wordt naar andere richtlijnen verwezen (bijvoorbeeld Verenso).

35

40 **Aanbevelingen**

Besluit niet te snel tot een expliciete beoordeling van wilsbekwaamheid. Doe dit alleen als daar een concrete aanleiding toe is, namelijk wanneer er een zeer belangrijk besluit te nemen is en de patiënt gereede aanleiding tot twijfel geeft over zijn wilsbekwaamheid.	
--	--

¹ <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-dementie>

² <http://www.alzheimer-nederland.nl/media/18837/Definitieve%20Zorgstandaard%20Dementie%20september%202013.pdf>

Wanneer de wilsbekwaamheid wordt beoordeeld moet deze altijd per voorliggende beslissing ('ter zake') worden beoordeeld . Dit houdt in dat de wilsbekwaamheid voor iedere beslissing apart moet worden beoordeeld en afhankelijk van de gestelde diagnose, eventueel herhaald moet worden over tijd.	
--	--

Ook een persoon die niet wilsbekwaam is voor een bepaalde beslissing, moet goed geïnformeerd worden.	
--	--

5 Literatuur

- Appelbaum PS, Roth LH. Clinical issues in the assessment of competency. *Am J Psychiat* 1981;138:1462-7.
- Appelbaum PS, Grisso T. The MacArthur treatment competence study 1. Mental illness and competence to consent to treatment. *Law Human Behav* 1995;19:105-26.
- Diesfelt H, Teunisse S. In: Pot e.a. (Eds.). *Handboek Ouderenpsychologie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2007.
- 10 Griffith HR, Dymek MP, Atchison P, et al. Medical decision-making in neurodegenerative disease: mild AD and PD with cognitive impairment. 2005;65:483-5.
- Grisso T, Appelbaum PS, Mulvey EP, et al. The MacArthur treatment competence study 2. Measures of abilities related to competence to consent to treatment. *Law Human Behav* 1995;19:127-48.
- 15 Hamann J, Bronner K, Margull J, et al. Patient participation in medical and social decisions in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2045-52
- Karlawish J. Measuring decision-making capacity in cognitively impaired individuals. *Neurosignals*. 2008;16:91-8
- Kim SY, Appelbaum PS, Kim HM, et al. Variability of judgments of capacity: experience of capacity evaluators in a study of research consent capacity. *Psychosomatics*. 2011;52:346-53
- 20 Marson DC, Earnst KS, Jamil F, et al. Consistency of physicians' legal standard and personal judgements of competence in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:911-8.
- Meulenbroek OM, Vernooij-Dassen RPC, Kessels MJL, et al. Informed consent in dementia research. Legislation, theoretical concepts and how to assess capacity to consent. *Eur Geriatr Med* 2010;1:58-63
- Palmer BW, Ryan KA, Kim HM, et al. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;15.
- 25 Vellinga A, Smit JH, Leeuwen E van, et al. De beoordeling van wilsbekwaamheid bij ouderen met en zonder cognitieve stoornissen: de vignetmethode nader bekeken. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2002;33:207-11.
- Verenso. *Handreiking Wilsonbekwaamheid*. Utrecht, 2008
- WGBO Van Wet naar Praktijk: Bijlage 9 Stappenplan Wilsbekwaamheid. KNMG, Utrecht, 2004
- Widdershoven G, Berghmans R. Wilsbekwaamheid in de ouderenzorg. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2002;33:201-6.

5.4 Einde van leven (wilsverklaring en euthanasie)

Inleiding

Na het stellen van de diagnose dementie is het verstandig te inventariseren of er bij patiënt en mantelzorgers behoefte bestaat om ook over zaken rondom het levenseinde te spreken.³

- 5 Patiënten krijgen zo de kans de regie zoveel mogelijk in eigen hand te houden en weloverwogen keuzes te maken. Dit vermindert angst en onzekerheid en vergroot de kans dat de patiënt zorg krijgt die aan diens eigen verwachtingen voldoet. Verder kunnen tijdig eventuele grenzen van behandeling worden aangegeven. Dit voorkomt misverstanden over (on)mogelijkheden van de hulpverlening bij het sterven. In dit kader kan ook over het wel of niet reanimeren worden
- 10 gesproken. Hiervoor kan de recent verschenen richtlijn van Verenso, NHG en V&VN als uitgangspunt worden gebruikt. (Verenso, 2013) Voor patiënten is een website beschikbaar met informatie over reanimatie.⁴ Ook het aanwezig zijn en het nut van een wilsverklaring kan worden besproken. Het kan gaan om een behandelverbod, een levenswensverklaring of een euthanasieverklaring. De patiënt kan in dit gesprek aangeven wie de vertegenwoordiger is als hij
- 15 zijn eigen belangen niet meer kan behartigen.

Op twee punten te weten euthanasie en wilsverklaring volgt beknopt enige toelichting op de geldende wet- en regelgeving.

20 *Wetgeving euthanasie*

Euthanasie is in Nederland niet strafbaar indien voldaan wordt aan de zorgvuldigheidseisen zoals geformuleerd in de wet toetsing levensbeëindiging⁵:

- a. de arts heeft de overtuiging gekregen dat er sprake was van een vrijwillig en weloverwogen verzoek van de patiënt;
- 25 b. de arts heeft de overtuiging gekregen dat er sprake was van uitzichtloos en ondraaglijk lijden van de patiënt;
- c. de arts heeft de patiënt voorgelicht over de situatie waarin deze zich bevond en over diens vooruitzichten;
- d. de arts is met de patiënt tot de overtuiging gekomen dat er voor de situatie waarin deze zich
- 30 bevond geen redelijke andere oplossing was;
- e. de arts heeft ten minste één andere, onafhankelijke arts geraadpleegd, die de patiënt heeft gezien en schriftelijk zijn oordeel heeft gegeven over de zorgvuldigheidseisen;
- f. de arts heeft de levensbeëindiging of hulp bij zelfdoding medisch zorgvuldig uitgevoerd.

- 35 Bij dementie kunnen vooral rondom punt a. en b. onduidelijkheden bestaan. Het vrijwillig en weloverwogen zijn van het verzoek impliceert dat de patiënt ten tijde van dit verzoek wilsbekwaam is aangaande het verzoek. Het is te adviseren de wilsbekwaamheid van de patiënt bij een actueel verzoek te toetsen door een op dit gebied deskundige specialist, zoals een specialist ouderengeneeskunde, psychiater, geriater of internist ouderengeneeskunde. Ook het
- 40 beoordelen van het lijden is bij dementie vaak moeilijk. In het beginstadium van de ziekte komt het lijden vooral voort uit het toekomstperspectief en de angst grip en waardigheid te verliezen. Het actuele lijden bleek bij het merendeel van een groep ouderen met een beginstadium van dementie als niet groot te worden omschreven (de Boer, Droes, Jonker, Eefsting, & Hertogh, 2010). Het beoordelen van het lijden in een gevorderd stadium wordt gecompliceerd door
- 45 cognitieve problemen met name de taalstoornissen.

³ <http://knmg.artsennet.nl/Publicaties/KNMGpublicatie/Handreiking-Tijdig-spreken-over-het-levenseinde-2012.htm>

⁴ <http://www.thuisarts.nl/levenseinde/ik-wil-nadenken-over-reanimatie>

⁵ <http://wetten.overheid.nl/BWBR0012410>

Het aantal meldingen van euthanasie bij dementie neemt toe. In 2010 waren er 25 meldingen, in 2011 waren dat er 49 en in 2012 42. Alle meldingen in 2010 en 2011 zijn door de regionale toetsingscommissies als zorgvuldig beoordeeld, terwijl er in 2012 twee als onzorgvuldig zijn beoordeeld. (Jaarverslag, 2010, 2011, 2012) In het overgrote deel van de meldingen gaat het om patiënten die wilsbekwaam zijn en zelf het verzoek tot euthanasie doen bij de behandelaar.

Rol van de wilsverklaring

Onderzoek laat zien dat zowel bij patiënten, familieleden en artsen onduidelijkheid bestaat over de waarde van wilsverklaringen in het geval van gevorderde dementie (Rurup, Pasman, & Onwuteaka-Philipsen, 2010).

In artikel 2.2 van de wet 'toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding' staat vermeld dat indien de patiënt niet langer in staat is zijn wil te uiten, maar voordat hij in die staat geraakte tot een redelijke waardering van zijn belangen terzake in staat werd geacht, en een schriftelijke verklaring, inhoudende een verzoek om levensbeëindiging, heeft afgelegd, dan kan de arts aan dit verzoek gevolg geven. De andere zorgvuldigheidseisen uit de wet zijn van overeenkomstige toepassing. De KNMG heeft stelling genomen in interpretatie van deze wet en stelt dat de SCEN arts de patiënt niet alleen moet zien maar dat er ook communicatie moet zijn geweest waaruit het lijden blijkt (Nieuwenhuijzen Kruseman & van Wijlick, 2012). De communicatie mag nonverbaal zijn door middel van bijvoorbeeld gebaren of klanken. De KNMG stelt dat in deze de medisch professionele norm strikter is dan de wet. In de praktijk wordt dit artikel bij gevorderde dementie nauwelijks gebruikt en er is maar één casus bij de toetsingscommissie gemeld en vervolgens zorgvuldig beoordeeld waarbij het actuele verzoek is vervangen door een wilsverklaring (Jaarverslag, 2011). Kenmerkend in deze casus is de gedurende acht jaar voortgaande communicatie over de stervenswens van de patiënt, waardoor de wilsverklaring steeds opnieuw kon worden geactualiseerd en bevestigd.⁶ Bij één van de casussen die in 2012 als onzorgvuldig is beoordeeld was de schriftelijke wilsverklaring niet geactualiseerd bij de andere casus die als onzorgvuldig is beoordeeld was dit gerelateerd aan een procedurele fout en niet specifiek voor dementie. Vanuit artsen lijkt er een behoefte te zijn aan nadere richtlijnen aangaande euthanasie bij patiënten met gevorderde dementie (Rurup et al., 2010). De KNMG heeft hier recent ook op aangedrongen bij de politiek na evaluatie van de euthanasiewet (KNMG, 2013). Als artsen problemen hebben met euthanasie in het algemeen en bij demente patiënten in het bijzonder, kunnen ze hulp vragen bij de KNMG die adviserend kan zijn in deze situaties. De KNMG heeft medio 2013 ook een aparte werkgroep opgestart om de regelgeving verder te verduidelijken.

Aanbevelingen

Ga na of er sprake is van informatiebehoefte met betrekking tot zaken rondom het levenseinde, zoals behandelbeperkingen (wel of niet reanimeren) en euthanasie.	
---	--

Indien een patiënt geïnformeerd wil worden over euthanasie, is het van belang aan te geven dat gezien de huidige wetgeving en de adviezen van de KNMG, euthanasie bij dementie vooral toepasbaar is in het beginstadium van de ziekte.	
--	--

⁶ <http://medischcontact.artsennet.nl/nieuws-26/archief-6/tijdschriftartikel/105452/euthanasie-bij-dementerenden.htm>

Bij de vaak complexe vragen rondom een actuele euthanasiewens bij dementie, zeker als het niet om een beginstadium gaat, is het verstandig vroegtijdige consultatie van een SCEN arts te vragen en eventueel kan overlegd worden met de SCEN afdeling van de KNMG.	
Indien er een wilsverklaring aanwezig is, dient de arts de inhoud en de beperkingen van een wilsverklaring te bespreken. Ook dient de arts toe te lichten dat een herhaling van de bespreking van de wensen en wilsverklaring van en met de patiënt van belang is.	
Een wilsverklaring dient toegespitst te zijn op specifieke omstandigheden en vergt onderhoud waarop op gezette tijden de wensen van de patiënt worden besproken en vastgelegd	

5

Literatuur

- De Boer ME, Droes RM, Jonker C, et al. [The lived-experiences of early-stage dementia and the feared suffering: an explorative survey]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*, 2010;41(5):194-203.
- Regionale toetsingscommissies euthanasie Jaarverslag 2010.
- 10 Regionale toetsingscommissies euthanasie Jaarverslag 2011.
- Regionale toetsingscommissies euthanasie Jaarverslag 2012.
- KNMG. Rechtsonzekerheid bij euthanasie onacceptabel. *Medisch Contact*, 2013;68(11):637.
- Nieuwenhuijzen Kruseman, A., & van Wijlick, E. (2012). KNMG scherpt standpunt levensbeëindiging aan. Geen communicatie, geen euthanasie. *Medisch Contact*, 67(10), 586-588.
- 15 Rurup ML, Pasman HR, Onwuteaka-Philipsen BD. [Advance euthanasia directives in dementia rarely carried out. Qualitative study in physicians and patients]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2010;154:A1273.
- Verenso (2013). Multidisciplinaire richtlijn Anticiperende besluitvorming over reanimatie bij kwetsbare ouderen.

5.5 Rijgeschiktheid

Inleiding

5 Bij de diagnostiek van dementie en het vaststellen van de functionele mogelijkheden van de patiënt is het vaststellen van de rijgeschiktheid voor vrijwel alle personen die zelf autorijden van groot belang.

10 Alle ziekten die dementie veroorzaken, beïnvloeden het vermogen auto te rijden op een eigen wijze. In deze richtlijnmodule wordt weergegeven met welke elementen rekening moet worden gehouden bij het uitvoeren van een eerste beoordeling van rijgeschiktheid en het vervolgens
15 maken van beleid en het begeleiden van de patiënt en familie dienaangaande. De uiteindelijke besluitvorming hierover wordt slechts voor een deel bepaald door medische overwegingen en is feitelijk bepaald door de Nederlandse wet- en regelgeving. Deze regelgeving is gebaseerd op een medisch advies aan de Minister van Infrastructuur en Milieu (Commissie Brouwer. Rijgeschiktheid van personen met dementie. Een advies tot herziening van de regelgeving. Groningen, 7 februari 2008. www.cbr.nl)

Voor de rijgeschiktheid is de bijlage bij de Regeling eisen Rijgeschiktheid 2000 bepalend. Deze is in 2010 herzien voor wat betreft autorijden bij dementie (zie: scherm regelgeving of <http://wetten.overheid.nl/BWBR0011362>).

20 Begrippen

Voor het goede begrip is het noodzakelijk eerst enkele termen te definiëren.

De termen rijvaardigheid en rijgeschiktheid worden vaak door elkaar gebruikt, maar hebben een verschillende betekenis.

- 25 – *rijvaardigheid* wordt getoetst op het theoretisch en praktisch rijexamen en moet worden aangeleerd;
- *rijgeschiktheid* heeft betrekking op de lichamelijke en geestelijke geschiktheid voor het besturen van motorvoertuigen.

30 Verminderde rijgeschiktheid maakt het onmogelijk de rijvaardigheid aan te leren of doet de rijvaardigheid afnemen. Verminderde rijgeschiktheid kan soms door verbeteren van de rijvaardigheid worden gecompenseerd: rijlessen, kijktraining enzovoort. De Divisie Rijgeschiktheid van het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen (CBR) (www.cbr.nl) mag wel een rijtest naar de rijgeschiktheid afnemen (de zogeheten: rijtest praktische rijgeschiktheid), maar geen oordeel vellen over de rijvaardigheid.

35 Rijgeschiktheid kan worden verleend voor personenauto's en motorrijwielen (zogenaamde voertuigen van groep één) en vrachtwagens en bussen (dat wil zeggen voertuigen van groep twee). De regelgeving maakt verschil in de rijgeschiktheid van beide groepen en is meestal strenger voor groep twee rijbewijzen. (zie: tekst regelgeving).

40 Wij volstaan hier met een samenvatting van de op dit moment geldende Regeling eisen geschiktheid 2000 en de overige elementen van diagnostiek en begeleiding voor zover die rechtstreeks van belang zijn voor de medisch specialist die zich bezighoudt met patiënten met cognitieve stoornissen en dementie. Wij vonden het niet zinvol het wetenschappelijk bewijs
45 uitgebreid samen te vatten dat recent is verkregen op dit gebied, aangezien dit vooral betekenis kan hebben voor eventuele aanpassing van de regelgeving, waar de arts geen directe stem in heeft.

Wetenschappelijk onderzoek Rijgeschiktheid

Het autorijden is in onze samenleving van groot belang voor de sociale mobiliteit en autonomie van mensen en daarmee voor hun welzijn en kwaliteit van leven. Dit geldt ook voor personen met cognitieve stoornissen (Traffic Injury Prevention, 2008). Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat dementie (in Nederland) geen belangrijke factor is in de veiligheid op de openbare weg (Brouwer, 2010). Uit onderzoek is aannemelijk geworden dat personen met een lichte tot zeer lichte vorm van dementie nog steeds in staat zijn om veilig auto te rijden (Ott, 2008; Drachman, 1993; Carr, 2000). Dit is, samen met de trend van het steeds vroegere vaststellen van diagnoses bij cognitieve stoornissen de reden geweest voor versoepeling van de regelgeving (tot 2010 was bij het vaststellen van dementie de bestuurder niet meer rijgeschiktheid).

Het is bij vaststelling en monitoring van rijgeschiktheid voorts van belang te weten dat ouderen en met name oudere mannen de neiging hebben hun rijgeschiktheid beter in te schatten dan blijkt uit objectief testonderzoek en daardoor langer door te rijden dan volgens de regelgeving verantwoord is (Foley, 2000). Vandaar dat parallel aan de vernieuwde regelgeving er een vierjarig onderzoek loopt (FitCi), dat een samenwerkingsverband is tussen Rijksuniversiteit Groningen, UMCG, SWOV en CBR. Gezocht wordt naar een zo goed mogelijke wijze van periodieke monitoring van de rijgeschiktheid en de ontwikkeling van testonderzoek voor toetsing van de theoretische rijkennis en de praktische rijgeschiktheid.

20

Samenvatting regelgeving

Volgens de thans geldende regelgeving mogen personen met een MCI en zeer lichte tot lichte vorm van dementie blijven autorijden, mits zij hiertoe door het CBR, op basis van een positieve rijtest, worden goedgekeurd.

Centraal staat hierbij de beoordeling van de ernst van dementie volgens de Clinical Dementia Rating (CDR), op dit moment het best gevalideerde instrument voor de ernst van dementie (Olde Rikkert, 2011).

De CDR stadiert dementie ernst op basis van geheugenfunctie en zelfstandigheid in het dagelijks leven van 0 (geen cognitieve stoornissen), via 0,5 (zeer lichte), 1 (lichte stoornissen), 2 (matig ernstige stoornissen), tot 3 (ernstige stoornissen).

Personen met MCI en dementie met een CDR van 0,5 of 1 kunnen door het CBR een verklaring van geschiktheid krijgen voor een personenauto of motor voor maximaal één jaar, waarbij het gebruik van het rijbewijs wordt beperkt tot privé gebruik. Voorwaarde is een goed afgelegde rijtest praktisch geschiktheid met de deskundige van het CBR en dus niet met een rijsschool.

In uitzonderingsgevallen kan na een zeer positieve rijtest nog een neuropsychologisch onderzoek worden ondergaan en zou mogelijk een verklaring van geschiktheid voor drie jaar kunnen volgen. In de praktijk wordt daar vrijwel geen gebruik van gemaakt (schriftelijke mededeling CBR).

Personen bij wie een dementie is vastgesteld, ook van zeer lichte ernst (CDR=0,5), zijn niet meer rijgeschikt voor het rijden in bussen of vrachtauto's.

45

Op dit moment is nog onbekend hoe personen met een lichte ernst van dementie het beste klinisch en neuropsychologisch gemonitord moeten worden om het beloop van de dementie, gelet op de rijgeschiktheid goed te volgen. Het CBR neemt hierin de leiding door een beperkte verklaring van geschiktheid af te geven hetgeen leidt tot periodieke vervolgleuringen. Natuurlijk

kan na het jaar ook besloten worden geen nieuwe verklaring van geschiktheid aan te vragen en te stoppen met autorijden.

5 De technische procedure die beschrijft hoe te handelen ten aanzien van het advies over rijgeschiktheid bij dementie staat beschreven op de websites van het CBR (www.cbr.nl) en Alzheimer Nederland (<http://www.alzheimer-nederland.nl/informatie/wat-moet-ik-regelen/autorijden.aspx>). In essentie is van belang dat de medicus een eerste inschatting maakt van eventueel gevaar. Dreigt er gevaar voor de patiënt zelf, zijn naasten, of andere weggebruikers, dan kan de arts wanneer het gevaar voor de weggebruikers belangrijk genoeg is, 10 daarvoor zijn zwijgplicht doorbreken en zelf het CBR benaderen. Er volgt dan een onvrijwillig, dwingend opgelegd onderzoek, de zogenoemde Vorderingsprocedure. Het doen van een mededeling van een vermoeden van ongeschiktheid door de behandelaar kan alleen gemotiveerd en schriftelijk (Postbus 3014, 2280 GA Rijswijk) en kan niet anoniem.

15 Dit vraagt echter wel uiterste zorgvuldigheid van de arts, die alle andere wegen (bijvoorbeeld gesprek met familie en huisarts) eerst uitgeprobeerd moet hebben (zie ook Medisch Contact voor juridische achtergrondinformatie (<http://medischcontact.artsennet.nl/Nieuws-26/archief-6/Tijdschriftartikel/10783/Keuren-of-informereren.htm>))

20 Is er geen gevaar, maar is het wel van belang een en ander nader te onderzoeken, dan is de beste optie de patiënt en/of familie te motiveren een zogenaamde eigen verklaring van het CBR in te laten vullen. Vervolgens zal het CBR contact opnemen om een keuring door een dementiespecialist (ter bepaling van de CDR) en de rijtest praktische rijgeschiktheid te laten verrichten.

25

Medicatiegebruik

Bij gebruik van galantamine, rivastigmine en memantine wordt verkeersdeelname de eerste dagen af geraden in verband met (tijdelijke) bijwerkingen zoals slaperigheid. Bij andere veel door 30 ouderen gebruikte geneesmiddelen (neuroleptica, benzodiazepines) wordt "de gele sticker" geplakt of een gelijklopende waarschuwing op het etiket gezet. De KNMP heeft een boekje uitgegeven over geneesmiddelen en rijvaardigheid. Een nuttige website over dit onderwerp is: <http://www.geneesmiddeleninhetverkeer.nl/> van het Instituut voor verantwoord medicijngebruik.

35

Overige overwegingen werkwijze

De arts die een leeftijdsgerelateerde rijbewijskeuring doet (>70 jaar), is nu niet verplicht de cognitieve functies te onderzoeken. Wel moet een vraag over het psychisch functioneren op 40 het keuringsformulier worden beantwoord. Onderzoek van Withaar toonde de winst aan van het invoeren van een cognitieve screeningstest bij beantwoording van deze vraag (Withaar, 2011). In dit onderzoek is de zogenoemde OPS-screening (Oriëntatie, Praxis en Sociale interactie) gevalideerd en onderzocht op de diagnostische opbrengst bij de beoordeling van rijgeschiktheid. Het verdient in ieder geval aanbeveling bij deze reguliere keuring systematisch aandacht te 45 besteden aan de cognitieve vaardigheden, met de OPS. Wanneer er verdenking bestaat op cognitieve stoornissen of dementie, zal de keurend arts dit in zijn rapportage dienen op te nemen. Wanneer op het keuringsformulier wordt vermeld dat patiënt lijdt aan een dementie, zal dit in principe leiden tot het benaderen van patiënt door het CBR via de bovenstaande procedure.

50

5 Veel patiënten met een dementie stoppen met rijden, al dan niet door drang of dwang van de familie, voordat er sprake is van een matige tot gevorderde dementie (Fitten, 1995). Het stoppen of intrekken van het rijbewijs heeft echter vaak belangrijke gevolgen voor het autonomiegevoel en kan daardoor negatieve emotionele gevolgen hebben voor de patiënt. Het kan er ook toe leiden dat patiënten weigeren te stoppen met autorijden (Wild, 2003; White, 1999). Het hele proces waarin dit gebeurt, vraagt om intensieve begeleiding. Er zijn tot op heden echter geen interventieonderzoeken uitgevoerd op dit terrein.

10 De rol van de familie en/of vertegenwoordigers vraagt aparte aandacht. Vaak gebeurt het nog dat, na moeizame discussies, de autosleutels worden ingenomen of de auto onklaar wordt gemaakt door de familie, om daarmee het gevaar voor de patiënt en voor de omgeving af te wenden. Door goed samenspel van mantelzorgers en hulpverleners kan dit meestal worden voorkomen. Onzorgvuldigheid in dit proces kan heftige emoties van de patiënt uitlokken, soms gepaard gaand met agressie, die in het proces van verlies en rouw vaak op de familie worden gericht. Ondersteuning van zowel patiënt als familie door professionals met kennis en ervaring op dit gebied in het proces van de beoordeling van rijgeschiktheid is wenselijk.

Aanbevelingen

Bij de klinische verdenking op (of aangetoonde) cognitieve stoornissen en de wens tot zelfstandig gebruik van een auto, dient een specialistisch onderzoek naar rijgeschiktheid te worden uitgevoerd onder regie van het CBR en volgens de laatst geldende regelgeving. Dit dient te worden opgestart door de patiënt (insturen eigen verklaring), of bij gevaar door de behandelend arts (via direct contact met CBR).

Het CBR bepaalt of een patiënt met een zeer lichte of lichte ernst van dementie (CDR 0,5 en CDR 1) nog rijgeschikt verklaard kan worden, bij een verder gevorderde dementie (CDR>1) is dit niet meer mogelijk.

20

Bij een eventuele melding aan het CBR van het vermoeden van afname van de rijgeschiktheid door dementie, bij een patiënt die geen eigen verklaring wenst in te sturen, dient de behandelend arts actief een afweging te maken tussen het belang van de medische geheimhouding en het belang van veiligheid van de patiënt, zijn bijrijders en de overige weggebruikers. Hierna kan de arts eventueel overgaan tot directe melding bij het CBR.

Het starten van een keuringsprocedure van rijgeschiktheid is een voor de patiënt en familie zeer belastend onderzoek met mogelijk verstrekkende gevolgen, zoals het intrekken van het rijbewijs. De begeleiding moet hierop zijn afgestemd en worden uitgevoerd door professionals met ervaring hierin. Een deel van de belasting, zowel emotioneel als qua kosten en tijd, kan worden weggenomen als de behandelend specialist bereid is het CBR te informeren. Als de specialist een duidelijk verslag van de objectieve bevindingen en vaststellen van de CDR meestuurt met de eigen verklaring, kan het onafhankelijk onderzoek door de dementiespecialist komen te vervallen. Het CBR kan dan direct overgaan tot de rijtest praktische rijgeschiktheid.

Artsen die regelmatig betrokken zijn bij behandeling van patiënten met een dementie en zeker wanneer zij betrokken zijn bij de beoordeling van rijgeschiktheid, dienen de nationale wet- en regelgeving op dit terrein te volgen.	
---	--

Literatuur

- 5 Brouwer WH. Autorijden bij dementia en cognitieve functiebeperkingen. In: Handboek Ouderenpsychiatrie (Eds. R. van der Mast, T. Heeren, M. Kat, M. Stek, M. Vandenbulcke en F. Verhey). De tijdstroom: Utrecht, 2010.
- Carr DB, Duchek J, Morris JC. Characteristics of motor vehicle crashes of drivers with dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:18-22.
- Drachman DA, Swearer JM. Driving and Alzheimer's disease: the risk of crashes. *Neurology* 1993;43:2448-56.
- 10 Fitten LJ, Oerryman KM, Wilkinson CJ, et al. Alzheimer and vascular dementias and driving. *JAMA* 1995;273:1360-5.
- Foley DJ, Masaki KH, Ross GW, et al. Driving cessation in older men with incident dementia. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:928-30.
- Olde Rikkert MG, Tona KD, Janssen L, et al. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26:357-65
- Ott BR, Heindel WC., Papandonatos GD., et al. A longitudinal study of drivers with Alzheimer disease. *Neurology*, 2008;70:1171-1178.
- 15 Traffic Injury Prevention, 9, 2008. Special issue on driving and driving licensing.
- White S, O'Neill D. Health and relicensing policies for older drivers in the European Union. *Gerontology* 1999;46:146-52.
- Wild K, Cotrell V. Identifying driving impairment in Alzheimer disease: a comparison of self and observer reports versus driving evaluation. *Alz Dis Ass Disord* 2003;17:27-34.
- 20 Withaar FK, Brouwer WH, Zomeren AH van, et al. Autorijden bij ouderen met cognitieve functiestoornissen: medische keuring en rijtest. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2001;32:160-4.

Hoofdstuk 6 Budgetimpactanalyse

Achtergrond

5 Het is niet meer van deze tijd te denken dat de middelen in de gezondheidszorg oneindig zijn. Binnen de gezondheidszorg wordt er dan ook naar gestreefd om met de beschikbare middelen zoveel mogelijk gezondheidswinst te behalen en is in Nederland toenemende consensus over het meenemen van doelmatigheid van de voorgestelde interventies. Koppeling van
10 doelmatigheid en richtlijnen is een belangrijk onderwerp, doelmatig werken moet de kosten in de gezondheidszorg beheersbaar houden. Daarom is het ook bij deze richtlijn belangrijk om kostenaspecten in overweging te nemen. Het doel hiervan is te bewerkstelligen dat richtlijnen bijdragen aan het betaalbaar houden van kwalitatief goede zorgverlening in Nederland.

15 Maatschappelijk is het van groot belang dat de medische professionals, die de snel in omvang toenemende zorg voor patiënten met dementie voor hun rekening nemen, zich goed kunnen verantwoorden voor de inhoud van de zorg die zij bieden. De herziening van de Richtlijn Dementie is tenslotte van belang voor de realisatie van effectieve en doelmatige zorg. De richtlijnwerkgroep heeft aan IQ healthcare (IQ) en de afdeling Health Evidence, sectie HTA, van het Radboudumc gevraagd een Budget Impact analyse (BIA) naar eventuele budgettaire
20 verschuivingen en kostenbesparingen/verzwaringen van de update van de Richtlijn Dementie uit te voeren.

Dit leidt dit tot de volgende vraagstelling:

25 *“Wat zijn de budgettaire consequenties van de nieuwe werkwijze, zoals beschreven in de update van de richtlijn dementie?”*

Hieronder volgt een zeer korte samenvatting van de bevinden van dit onderzoek. Een volledige rapportage met een uitgebreide beschrijving van de methodologie en resultaten is opgenomen in bijlage 7.
30

Afbakening

Hoewel bij verschillende aspecten van deze richtlijn kostenoverwegingen belangrijk zijn, is het helaas niet mogelijk om alle aanbevelingen uit deze richtlijn tot in detail uit te werken in een
35 kostenanalyse. Daarom is ervoor gekozen om hierin te prioriteren en de volgende negen aanbevelingen uit de richtlijnen in meer detail uit te werken:

Aanbeveling
<i>Psychosociale interventies</i>
Adviseer het toepassen van cognitieve stimulatie bij personen met een lichte tot matig ernstige vorm van dementie om het cognitieve functioneren te verbeteren
Overweeg om casemanagement actief te bespreken en aan te bieden bij het opstellen van het individuele zorgplan voor dementie
Adviseer mantelzorgers van personen met dementie deel te nemen aan ondersteunende gespreksgroepen gericht op het bevorderen van de mentale gezondheid.
Adviseer mantelzorgers het toepassen van cognitieve herstructurering om psychische klachten (depressie, angst en aan de zorg gerelateerde symptomen van stress) te verminderen
Draag actief en laagdrempelig bij aan het verspreiden en benutting van de relevante kennis en inzichten met betrekking tot dementie onder verzorgend personeel
<i>Antipsychotica</i>
Start enkel een medicamenteuze behandeling tegen ernstige neuropsychiatrische symptomen na diagnostiek en behandeling van een lichamelijke of medicamenteuze oorzaak en toepassing van psychosociale interventies en/of interventies in de omgeving.
<i>Aanvullende diagnostiek met SPECT of PET</i>
Overweeg FDG-PET bij twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer, bijvoorbeeld in verband met atypische presentatie dan wel jonge debuutleeftijd.
Gebruik FDG-PET onderzoek voor het kunnen vaststellen van de diagnose 'waarschijnlijk FTD' bij ontbreken van atrofie bij MRI-onderzoek.
Overweeg FP-CIT SPECT onderzoek indien er maar één kerncriterium voor dementie met Lewy bodies aanwezig is, en derhalve twijfel over de diagnose blijft bestaan.

Samenvatting resultaten

- 5 Om een beeld te geven van de totale budget impact van de onderzochte aanbevelingen zijn de budget impact cijfers van elk van de aanbevelingen in onderstaande tabel samengevat. Voor sommige aanbevelingen is hierbij gekozen voor de bovengrens van de budget impact omdat een meest waarschijnlijke waarde voor de budget impact moeilijk te bepalen was. Een gedetailleerde beschrijving van de resultaten is opgenomen in bijlage 7.

10

Aanbeveling	Budgetimpact
1. Antipsychotica	-0,4 mln
2. FDG-PET bij twijfel over Alzheimer diagnose	+2,6 mln*
3. FDG-PET voor het stellen van de diagnose waarschijnlijk FTD	+0,3 mln*
4. FP-CIT SPECT bij één kerncriterium Lewy body dementie	+7,4 mln*
5. Casemanagement	+19 mln
6. Scholing van verzorgend personeel	+4,9 mln*
7. Cognitieve stimulering	-
8. Ondersteunende gespreksgroepen voor mantelzorgers	-
9. Cognitieve herstructurering voor mantelzorgers	+12,8 mln*

* betreft een bovengrens van de budget impact

Discussie en conclusies

- 15 Hoewel het niet mogelijk is een budget impact analyse voor de gehele richtlijn uit te voeren denkt de werkgroep de belangrijkste aanbevelingen ten aanzien van kosten- en budgettaire verschuivingen te hebben onderzocht. Deze analyse laat zien dat de implementatie van de onderzochte aanbeveling waarschijnlijk tot een beperkte kostenverzwaring zullen leiden. De totale 'extra kosten' na implementatie van de onderzochte aanbevelingen zijn geraamd op

ongeveer 45 miljoen euro terwijl de totale de totale dementie zorgkosten in 2011 4,8 mld euro bedroegen. Bovendien kan gezien de jaarlijks toenemende prevalentie van ongeveer 1,7% bij een gelijkblijvende werkwijze in de dementiezorg een toename van dementie gerelateerde zorgkosten van ongeveer 82 miljoen euro worden verwacht.

5

De resultaten van een dergelijke analyse dienen echter met enige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, omdat bij een aantal van de benodigde parameters een aanzienlijke onzekerheid bestaat. Bijvoorbeeld bij het inschatting van de mate waarin een aanbeveling gevolgd dienen aannames worden gemaakt. Maar ook met betrekking tot actuele volume gegevens waren niet altijd betrouwbare data aanwezig of vindbaar. De belangrijkste conclusies m.b.t. de directe kosten – namelijk dat het vooral gaat om beperkte kostenverzwaringen – zijn vrij robuust.

10

Een belangrijk voorbehoud bij deze conclusies is dat wij onze analyses hebben moeten beperken tot directe kosten. Met de directe kosten van een aanbeveling wordt bedoeld de kosten van de aanbevolen interventie of diagnostiek zelf. Indirecte kosten kunnen bijvoorbeeld met behulp van besliskundige modellen in kaart gebracht worden, mits er voldoende betrouwbare evidence voorhanden is voor de vooronderstelde causale relaties. Helaas bleek dit niet het geval en zijn indirecte kosten buiten beschouwing gelaten.

15

20

De toegevoegde waarde van het uitvoeren van deze budget impact analyse bij een richtlijn is dat het inzichten biedt in de te verwachten extra kosten of besparingen door implementatie van de richtlijn. Dit helpt de richtlijn ontwikkelaar bij het bepalen mogelijke implementatie bevorderende of belemmerende factoren van een aanbeveling. Voor beleidsmakers maakt een dergelijke analyse inzichtelijk welke budgettaire veranderingen er worden verwacht. In algemene zin maakt de analyse inzichtelijk welk prijskaartje hang aan de voorgestelde verbeteringen van de kwaliteit van zorg.

25

Bijlage 1 Glossarium

ADAS-cog	afkorting van in klinische trials vaak gebruikte cognitieve meetschaal: de Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive scale
ADCS-ADL	afkorting van in klinische trials vaak gebruikte meetschaal voor activiteiten van het dagelijks leven: de Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL Scale
Anticonvulsiva	geneesmiddelen tegen epilepsie(aanvallen)
Antidepressiva	geneesmiddelen ter behandeling van depressie
Antipsychotica	geneesmiddelen ter behandeling van psychose
Casemanagement	een vorm van zorgorganisatie voor patiënten met dementie en hun mantelzorgers in de thuissituatie en het verzorgingshuis waarin psychosociale (en soms) medicamenteuze interventies worden gecombineerd en de patiënt in zijn of haar hele traject van dementie wordt begeleid
Cholinesteraseremmers	geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer (en dementie bij de ziekte van Parkinson/Lewy body dementie), die werken door het enzym te remmen dat de neurotransmitter acetylcholine afbreekt in de synapsspleet tussen de neuronen
Cognitieve functies	de psychische hersenfuncties worden in verschillende domeinen onderscheiden, zoals aandacht, geheugen, taal, planning, abstractie en oordelen.
Cognitieve herstructurering	cognitieve herstructurering is een eenvoudige vorm van psychotherapie, die irreële gedachten en gevoelend door inzicht en training probeert te vervangen door meer positieve gedachten.
Cognitieve reframing	is het zelfde als cognitieve herstructurering
Cognitieve screening	eerste eenvoudige test-onderzoek van de cognitieve functies (met instrumenten als MMSE, OLD, kloktekentest, MoCa, 7 minutes screen).
Cognitieve stimulatie/realiteitsoriëntatie	realiteitsoriëntatie is het oudste en bekendste programma waarin systematische aandacht wordt besteed aan geheugen- en oriëntatieoefening in tijd plaats en persoon, met als doel dat de persoon met dementie zijn omgeving beter begrijpt en daardoor meer zelfvertrouwen en autonomiegevoel krijgt
Cognitieve training	Verzamelnaam voor vele trainingsvormen van de cognitieve functies, van gaming tot geheugentraining
Dementie	Syndroom dat wordt gedefinieerd door de aard en omvang van verlies van cognitieve functies, zodanig dat het normale functioneren in het dagelijks leven negatief is beïnvloed (zie criteria in de richtlijn).
Dementie bij de ziekte van Parkinson	dementie voorkomend bij de ziekte van Parkinson, vaak bestaand uit een mengvorm van Alzheimer type pathologie en corticale Lewy bodies (zie criteria in de richtlijn).

Dementie met Lewy bodies	dementie voorkomend bij tekenen van Parkinsonisme, veroorzaakt door corticale Lewy bodies (zie criteria in de richtlijn).
Dementie van gemengde etiologie	dementie die niet door één maar door meerdere pathologische substraten wordt verklaard, bijvoorbeeld het tegelijk voorkomen van Alzheimer type pathologie en vasculaire pathologie in de hersenen. Een patiënt voldoet dan ook vaak aan de 'mogelijke' criteria voor meerdere van de nosologische klassen.
Diagnostische classificatiecriteria	door professionals gebruikte criteria om ziekten te classificeren (bijvoorbeeld ICD en DSM).
Emotiegeoriënteerde stimulatieprogramma's	emotiegeoriënteerde stimulatieprogramma's zijn interventies gebaseerd op het vergroten van eigenwaarde en respectvolle communicatie.
Frontotemporale dementie	dementie met een specifieke etiologie, beginnend met gedragsstoornissen in plaats van geheugenstoornissen en fronto/temporopariëtale lob schade (zie criteria in de richtlijn).
Indicator	indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van kwaliteit van de geleverde zorg, meestal aangeduid als 'kwaliteitsindicator'..
Kennishiaat	onderwerp waarvoor onvoldoende wetenschappelijk evidence beschikbaar is.
Klinisch neurofysiologisch onderzoek	functioneel onderzoek van het centraal en perifeer zenuwstelsel, bijvoorbeeld (EEG, EMG, evoked potential onderzoek, etc.)
Liquoronderzoek	neurochemisch biomarkers onderzoek van stoffen die specifieke concentraties hebben in de cerebrospinale vloeistof
Mantelzorgers	mantelzorg is zorg die niet in het kader van een hulpverlenend beroep wordt gegeven aan een hulpbehoevende door één of meerdere leden van diens directe omgeving, waarbij de zorgverlening direct voortvloeit uit de sociale relatie.
MCI: 'mild cognitive impairment' of lichte cognitieve stoornissen	een syndroom diagnose waarbij de patiënt wel klachten of zorgen over de cognitieve vermogens heeft; met objectiveerbare stoornissen in één of meer cognitieve domeinen; zonder verlies van onafhankelijkheid in het dagelijks functioneren en met minimale hinder (zie Albert et al., The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. Alzheimer's & Dementia 2011;1-10)
Memantine	geneesmiddel dat geregistreerd is voor de matig ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer en dat werkt door het blokkeren van de zogenaamde NMDA receptor (die de glutamaa influx in de zenuwcel reguleert).
MMSE	mini Mental Staten examination (0: lage score; 30: maximum score): bekendse screenings instrument van cognitieve functies bij vermoeden op dementie.

Neuropsychiatrische symptomen	psychiatrische symptomen zoals angst, somberheid, agitatie, agressie, apathie, ontremming en andere, die vaak voorkomen als complicatie van de verschillende neurodegeneratieve ziekten die een dementiesyndroom veroorzaken. (De werkgroep verkiest in de richtlijn deze term boven gedragsproblemen of probleemgedrag.)
Neuropsychologisch onderzoek	diepgaand onderzoek van de cognitieve functies onder supervisie van een klinisch neuropsycholoog.
Niet-cognitieve symptomen	bijvoorbeeld afwijkend gedrag, waarneem- of stemmingsstoornissen of emotionele labiliteit zijn niet-cognitieve symptomen die kunnen voorkomen bij dementie.
PET	Positron Emission Tomografie: is een beeldvormende techniek waarbij een radioactief isotoop (een radionuclide) wordt toegediend aan een patiënt, bij dementiediagnostiek vaak een met Fluor gelabelde isotoop, bijvoorbeeld van glucose.
Psycho-educatie	het gericht informeren van patiënten en naasten over de oorzaken, symptomen, prognose, zelfmanagement en behandeling, in dit geval van (bepaalde vormen van) dementie
Psychose	psychiatrische syndroom dat wordt gedefinieerd door waarnemingsstoornissen (hallucinaties of wanen).
Psychosociale interventies	vaak aangeduid als niet-medicamenteuze interventies, doch de werkgroep geeft de voorkeur aan de term psychosociale interventie, omdat die beter aangeeft dat het gaat om interventies waar een of meerdere psychische en of sociale (omgevings) interventies (vaak gecombineerd) worden aangewend, ter verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënt (en/of naaste of beide).
Reminiscentietherapie	bij reminiscentie worden herinneringen opgehaald, waarbij het gaat om het plezier dat men beleeft aan het reminisceren zelf.
Richtlijn	een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van zorgverleners en zorggebruikers, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met expertise en ervaringen van zorgverleners en -gebruikers.
Rijgeschiktheid	de geschiktheid om zelfstandig een auto te besturen, gelet op met name ziekten, beperkingen en medicatiegebruik (zie Regeling eisen rijgeschiktheid (VWS 2000). De rijgeschiktheid is vaak moeilijk te beïnvloeden, zeker wanneer deze door een neurodegeneratieve aandoening verminderd is.
Rijvaardigheid	de vaardigheid die nodig is voor het besturen van een voertuig. De term wordt voornamelijk in de verkeerswetgeving gebruikt. De rijvaardigheid is in veel gevallen positief te beïnvloeden, bijvoorbeeld met rijles of door medicatie (i.c. psychofarmaca) aan te passen.
Sensore stimulatie	sensore stimulatie omvat een heterogene groep van interventies. De effecten van de volgende interventies worden hier beschreven: snoezelen, massage, aromatherapie, acupunctuur, muziektherapie en lichttherapie.

Souvenaid	souvenaid is een mix van natuurlijke dieet verbindingen en micronutriënten, met name choline, uridine en de omega-3-vetzuur DHA.
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomografie, is een beeldvormende techniek waarbij een radioactief isotoop (een radionuclide) wordt toegediend aan een patiënt, bij dementiediagnostiek vaak in het kader van Lewy body dementie.
Structurele beeldvorming	beeldvorming die de structuur van de hersenen laat zien, met name met CT of MRI scan.
Validatietherapie	validatietherapie is gericht op respectvolle communicatie. Hierbij worden de meningen en gevoelens van de persoon met dementie gerespecteerd, onafhankelijk van of de inhoud ervan strikt juist is.
Vasculaire dementie	dementie veroorzaakt door belangrijke schade van de vaatvoorziening van het brein en/of met infarcten en witte stof schade (zie criteria in de richtlijn).
Wilsbekwaamheid	het in staat zijn tot het afwegen van zijn of haar belangen ter zake.
Wilsverklaring	een formele verklaring van de patiënt over behandeling die iemand niet meer wil, of over behandeling die men juist wel wil (bijvoorbeeld inzake euthanasie).
WMD	afkorting vaak gebruikt voor aanduiding van alle organisaties in Welzijn & Maatschappelijke Dienstverlening (W&MD)
Ziekte- of nosologische diagnostiek	diagnostiek gericht op het vaststellen van de oorzaak van een dementiesyndroom bij de individuele patiënt.
Ziekte van Alzheimer	meest voorkomende vorm van dementie (zie classificatie criteria).
Ziekte van Creutzfeldt-Jakob	zeer zeldzame en snel progressieve vorm van dementie, die besmettelijk kan zijn en gepaard gaat met allerlei andere neurologische uitvalsverschijnselen (zie diagnostische criteria).
Zorgdiagnostiek	het in kaart brengen van de zorgbehoeften en –prioriteiten van een patiënt en diens naaste/mantelzorger in zijn/haar sociale systeem.
Zorgstandaard Dementie	een door Alzheimer Nederland in samenwerking met de andere veldpartijen uit consensusvorming ontstaan overzicht van de zorgverstrekkingen die een rol kunnen spelen bij diagnostiek, begeleiding en behandeling van dementiepatiënten.

Bijlage 2 Belangenverklaringen

<i>Werkgroeplid</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatiemanagement</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>
Olde Rikkert	Klinisch geriater, hoofd afdeling Geriatrie UMC St Radboud en Hoofd Radboud Alzheimer Centrum	Lid cie. van Deskundigen Kwaliteitszorg VWS (onbetaald) Lid EDCON Europese Dementie Consensus consortium (onbetaald) Lid cie. Wetenschap en Onderwijs NVKG (onbetaald) Lid Evaluatie Commissie NPO (onbetaald)			Voorzitter ISF Alzheimer Nederland (International Scientific Board)	Numico studie naar effecten Souvenaid bij dementie. Namisol studie naar THC bij dementie. CTMM studie naar efficiënte biomarkers. Devon onderzoek naar foutloos leren bij MCI		
van Exel	Psychiater (0,5fte) Onderzoeker (0,5fte)					Zie bijlage blz 4 Belangenverstrengeling voor opsomming		
Knol	Klinisch geriater/farmacoloog UMC Utrecht							
Lemstra	Neuroloog						Expertise en ontwikkelaar van e-health toepassingen voor patiënten met dementie	
Roks	Neuroloof St Elisabeth ziekenhuis (1fte) SCEN arts		2009-2010 lid wetenschappelijke adviesraad Novartis			Deelname Lipididix trial. Trial vanuit Nutricia naar voedingssupplementen bij MCI		
Verheij	Hoogleraar Ouderen en Neuropsychiatrie					Lid adviesraad Nutricia/Danone Deelnemer onderzoek Souvenaid		

<i>Werkgroeplid</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatiemanagement</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>
Meerveld	Hoofd belangenbehartiging en zorgvernieuwing Alzheimer Nederland	Lid begeleidingscie. Monitor woonvormen Dementie (onbetaald) Lid projectgroep NPO-evaluatie casemanagement Nivel/Trimbos (onbetaald) Lid adviescie. Opleiding casemanagement Gerion, VU (onbetaald) Docent opleiding Casemanagement Gerion, VU en opleiding Hogeschool Rotterdam (betaald) Lid benoemingscie. Platform integrale dementiezorg (onbetaald) Projectleider Alzheimer Nederland ontwikkeling Zorgstandaard Dementie (betaald)	Partner werkzaam bij Nivel	Partner werkzaam bij Nivel	Belangenbehartiger bij Alzheimer Nederland			
van Berckel	Nucleair Geneeskundige (0,8 VUMC, 0,2fte UMCU)				NVT, ben wel binnen de NVNG de meest gekwalificeerde	zie voor lijst blz van de verklaring	Geen conflicten, maar ben wel een van de weinige deskundigen op het gebied van FDG en amyloid imaging bij geheugenkliniek patiënten, daar geef ik cursussen over (tot nu toe gratis, maar gaat wel voor betaald worden in de toekomst)	
Blankenstein								
Booij	stafid Nucleaire geneeskunde AMX	Consultant GE Healthcare (betaald en onkostenvergoeding) Consultant Bayer Schering Healthcare (onkostenvergoeding)				Onderzoeksgeld ontvangen van GE Healthcare		

<i>Werkgroep</i> lid	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatiemanagement</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>
Hofman	Radioloog MUMC	Medische expertise (betaald)						
Hooijmeijer	sr. Beleidsmedewerker MEZZO							Lid begeleidingsgroep evaluate casemanagement dementie. Lid platform integrale dementiezorg (ten behoeve van implementatie Zorgstandaard Dementie).
Kleemans	Specialist Ouderengeneeskunde, Sociaalgeriatrisch Beleidsarts Geriant (team Geriant en DOC team)							
Lambooj	Internist Ouderengeneeskunde, Maxima Medisch Centrum	Cie. lid sectie Ouderengeneeskunde NIV (onbetaald) Cie. lid Programmaraad Dementie regio Eindhoven (onbetaald)						
Lenderink								
Moll van Charante	stafid/senior onderzoeker afd. Huisartsengeneeskunde AMC (0,8fte) Huisarts (0,2fte)	Lid cie. Gezondheidsraad (Achtervang basis SEH) onbetaald (vacatiegelden) Lid werkgroep Herziening NHG standaard Dementie (onbetaald, vacatiegelden) NHG Kaderopleiding Huisarts-onderzoeker (onbetaald)			Onafhankelijk werkgroep lid herziening standaard Dementie	Onderzoek gefinancierd door VWS, ZONMw en Innovatiefonds zorgverzekeraars (voor zover mij bekend hebben deze financiers geen rechtstreekse belangen bij de uitkomsten van het onderzoek)		
Perry								
Ponds	Hoogleraar Medische Psychologie, Klinisch Neuropsycholoog,							

<i>Werkgroep</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatiemanagement</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>
	Afdelingshoofd Psychologie MUMC							
Pot								
van Straaten	Klinisch Neurofysioloog 0,8fte, waarvan 0,5fte gedetacheerd aan de Danone Research	Examencommissie NVKNF (onbetaald)				Betrokken (onbetaald) bij de analyse van EEG en MEG onderzoeken van een klinische multicenter trial (Souvenir II) die uitgevoerd en betaald wordt door Danone naar de werking van een zuiveldrank met synaptische nutrienten. Wellicht wordt de samenwerking uitgebreid naar andere ziektebeelden en zal ik betrokken worden in de dissimatie van de resultaten en onderwijs over de analyse methoden. Per 1 augustus 2012 als gedetacheerde vanuit VUMC (0,5 fte) betrokken bij de analyse van EEG en MEG onderzoeken van een klinische multicenter trial (Souvenir II) die uitgevoerd en betaald wordt door Danone naar de werking van een zuiveldrank met synaptische nutrienten (Souvenaid) bij de ziekte van Alzheimer. Mogelijk in de toekomst ook bij de analyse van KNF onderzoek naar de werking van Souvenaid bij andere neurologische aandoeningen.	Alhoewel de kans op valorisatie naar mijn idee klein is, zal ik hier toch noemen: betrokken bij ontwikkelen van nieuwe methoden om EEG en MEG met netwerkanalyse te onderzoeken.	
Verheggen	Programmamanager Mezzo							

<i>Werkgroeplid</i>	<i>Functie</i>	<i>Nevenfuncties</i>	<i>Persoonlijke financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke relaties</i>	<i>Reputatiemanagement</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Kennisvalorisatie</i>	<i>Overige belangen</i>
Verkade	Manager DOC team NKN Geriant Heerhugowaard (36 uur)	Voorzitter kerngroep V&VN Netwerk casemanagers dementie (onbetaald)			Voorzitter kerngroep V&VN Netwerk casemanagers dementie	Lid adviescie. Evaluatieonderzoek casemanagement dementie NIVEL/Trimbos Consortiumlid onderzoek 'Shared decisionmaking in zorgnetwerken van ouderen met dementie' Lectoraat innoveren in de ouderenzorg Windesheim Zwolle. Lid van onderzoeksgroep 'E-health interventie Plezierige activiteiten bij dementie' NIVEL		
Wetzels	Specialist Ouderengeneeskunde SZR-Tiel (0,7fte), Senior-onderzoeker (0,15fte), Docent (0,2fte)	Sporadisch presentatie in het gebruik van meetschalen voor het in kaart brengen van probleemgedrag bij dementie. In opdracht van firma Lundbeck BV Amsterdam.						

Bijlage 3 Verslag invitational conference

Datum: donderdag 6 oktober 2011
5 Tijd: 18.30-21.00 uur
Locatie: Catharina Ziekenhuis te Eindhoven

Aanwezig: Alzheimer Nederland, KNMP, Nederlands Kenniscentrum Ouderenpsychiatrie (TRIMBOS), Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde,
10 Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nefarma, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor een Vrijwillig Levens einde, VGZ, Verenso.

15

Korte schets van het richtlijnproces

Eind september is er een subsidieaanvraag ingediend bij de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) voor een update van de Richtlijn Dementie. Deze is ingediend door drie
20 wetenschappelijke verenigingen; Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG), Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Rond half november krijgen we hier uitsluitsel over, waarna de werkgroep zal starten. Het ontwikkelen van de richtlijn zal ongeveer twee jaar in beslag nemen en wordt hierbij
25 ondersteund door de Orde van Medisch Specialisten (OMS). Het doel van deze invitational conference is om te kijken waar de knelpunten in het veld liggen en of er nog witte vlekken bestaan ten opzichte van de voorgestelde opzet (zie ook voorbereidende stuk). Tijdens de invitational conference hebben de leden van de kerngroep een korte presentatie gehouden over de vier hoofdonderwerpen waarop een korte discussie volgde waarbij de deelnemers aanvullingen konden geven. Hieronder een korte weergave van de aangedragen punten.

30

Aanvullende criteria

- aandacht voor scheiding research en klinische criteria, diagnostiek 80+, 85+ met comorbiditeit, frail elderly, zorgdiagnostiek versus ziektediagnostiek, alcohol dementie
35 meenemen.
- dient de richtlijn ook een uitspraak doen over preventie van dementie? Door toenemende aantal (jonge) mensen met obesitas, zal het aantal patiënten met dementie in de toekomst waarschijnlijk ook toenemen. De richtlijn kan een uitspraak doen over het belang van preventie (leefstijl, sporten, gezonde voeding, ophogen pensioenleeftijd, etc.).
- 40 – naast de farmaceutische industrie is het wellicht ook handig om technologische bedrijven (bijvoorbeeld ASML) bij de richtlijn te betrekken.
- twijfel of MCI in de richtlijn moet worden meegenomen. MCI is geen diagnose, maar waardering van een symptoom.
- hoe vroeg wil je Alzheimer/dementie vaststellen en wanneer wil je dit meedelen aan de
45 patiënt?
- is een etiologische diagnose wel altijd nodig? Moeten we hier niet juist een stap terugdoen?
- nosologische diagnose: zin tussen onderscheid jong en oud dementerende. Wel informeren over verloop; zeker op jonge leeftijd.
- moet je wel onderscheiden op leeftijd of juist op toestand (hoe lang heeft iemand nog)?

Aanvullend onderzoek

- centrale vraag is: ‘wat doe je wanneer waar bij welke patiënt?’ Er is veel vooruitgang geboekt binnen de diagnostiek, maar een biomarker vaststellen heeft alleen toegevoegde waarde als je hier iets meer kan zoals bijvoorbeeld de zorgbehoefte in de toekomst vast te stellen. Hoe ga je om met afwijkende waarden bij een patiënt die nog niet klinisch dement is? Hier dient de richtlijn ook iets over te zeggen. In het buitenland speelt de discussie over injury markers al;
- PET: niet overal beschikbaar (of niet iedereen kan een PET-scan goed uitvoeren) → verwijst naar een instituut met veel ervaring, kostbaar. In de Verenigde Staten wordt FDG-PET wel vergoed;
- diagnostiek kan ook ingezet worden als monitor van de progressie van de ziekte;
- screeningstesten: allochtonen/hoog niveau;
- er dient bij de anamnese ook gekeken te worden naar medicatie die dementie-achtige verschijnselen kunnen veroorzaken. Hier zouden de apothekers een rol in kunnen spelen;
- lichamelijk/psychologisch onderzoek is vaak een ondergeschoven kindje. Aandacht hiervoor in de richtlijn is wenselijk. In de praktijk gebeurt er veel bed-sideonderzoek. Ook graag aandacht hiervoor;
- kijk bij diagnostiek niet alleen naar de klinische uitkomstwaarden, maar ook naar andere overwegingen. Een CT kan bijvoorbeeld veel sneller worden gedaan dan een MRI, waarvoor een oudere patiënt veel langer voor stil moet liggen;
- bespreek bij de diagnose ook de rijgeschiktheid;
- shared-decision-making: wanneer starten met de diagnostiek. Geef patiënten hier ook een stem in.

25

Behandeling

- neem bij psychosociale interventies ook de vergevorderde fase van dementie mee;
- einde van leven beleid → palliatieve zorg dementie (zie ook white paper van EU en richtlijn van psychologen). Bespreek ook de wilsverklaring. KNMG heeft ook handreiking gemaakt over het bespreekbaar maken van Tijdig praten over het overlijden;
- duidelijke criteria zijn wenselijk voor wanneer je begint met een behandeling, maar ook wanneer je ermee eindigt;
- besteed ook aandacht aan interventies thuiswonende patiënten (incl. mantelzorgers).

35

Overige

- Alzheimer Nederland heeft een korte presentatie gehouden over de Zorgstandaard Dementie. Deze zal in het voorjaar van 2012 gereed zijn. Belangrijk om goed af te stemmen tussen de Richtlijn Dementie en de zorgstandaard, zodat ze bij elkaar aansluiten. In de zorgstandaard zijn blokken opgenomen waar de richtlijn invullen aan zal geven. Verder wordt als opmerkingen gegeven dat de indicatoren in de zorgstandaard lastig werkbaar zijn in de praktijk. Door Alzheimer Nederland wordt aangegeven dat bij veel mensen de diagnose nog niet is vastgesteld. Zou je deze groep actief op moeten sporen? Alleen als je de kwaliteit van leven kan verbeteren door eerder te starten met de behandeling.
- Opgemerkt wordt nog dat een hulpvraag ook uit omgeving van patiënt kan komen;
- de NHG-standaard Dementie is nog in ontwikkeling. Hier zal ook te zijner tijd mee worden afgestemd, zodat de richtlijnen naadloos op elkaar aansluiten.

50 Dit verslag zal worden aangeboden aan alle uitgenodigde partijen. Ook de (concept)richtlijn zal later in het proces voor commentaar worden aangeboden aan deze partijen.

Bijlage 4 Verslag focusgroepen

Inleiding

5 Er hebben, in samenwerking met Alzheimer Nederland, twee focusgroepbijeenkomsten plaatsgevonden. De eerste bijeenkomst vond plaats op 22 juni 2012 in Bunnik en was met patiënten met dementie en mantelzorgers. De tweede bijeenkomst was op 3 juli 2012 in Amsterdam met mantelzorgers. Hieronder staan de samenvattingen van de focusgroepen, gerangschikt per onderwerp.
10

Diagnose

1e focusgroep:

15 snelheid in het handelen van de arts (doorverwijzen, serieus nemen van klachten), sociale vaardigheden, luisteren naar de adviezen van de mantelzorger, bij jongere mensen extra alert zijn (het spoor van burnout, depressie kan misleidend zijn), diagnose in één dag.

2^e focusgroep:

20 Het stellen van een diagnose is vaak een langdurig proces. Er is ook aandacht nodig voor de follow-up indien niet de diagnose dementie wordt gesteld. De mantelzorgers geven aan dat bejegening van de patiënten en mantelzorgers beter kan. Diagnostiek op één dag kan goed, mits de patiënt en mantelzorger goed worden voorbereid van tevoren (inlichten wat er gaat gebeuren). Bij sommige (hoogopgeleide) patiënten is dit zelfs beter, omdat het lastig is om een 'façade' een dag vol te houden. Zorg er wel voor dat de uitslag van diagnostische testen niet
25 telefonisch wordt gegeven, maar mondeling in aanwezigheid van een mantelzorger.

Diagnostisch onderzoek

1e focusgroep:

30 per patiënt kunnen aangeven wat voor patiënt haalbaar is: of tests hele dag of in stukjes, net wat men aankan. Tests uitvoeren als onderdeel van een gesprek, dit maakt het minder confronterend. Testvragen op de persoon toespitsen(intelligentie/ontwikkeling/fase van dementie), testen zijn namelijk erg confronterend voor patiënten zeker als hun eigenwaarde door de ziekte al in het geding is.

35 Begeleiding en behandeling

1^e focusgroep:

Behandeling: arts moet overleg plegen met patiënt en mantelzorger voordat medicijnbeleid wordt gewijzigd. Mantelzorger zou hierin geraadpleegd worden.
40 Wijzigen van medicatie/stoppen van consulten geven veel onzekerheid, daarom moet arts dit goed doorspreken. Arts moet bijdrage leveren aan eigenwaarde van de persoon met dementie door hem/haar aan te spreken, uitleg te geven over de inhoud van het consult. Separaat gesprek met mantelzorger is noodzakelijk (in verband met loyaliteit aan partner). Specialisten moeten meer met elkaar overleggen, doorgaan op elkaars beleid, want nu gaat het ten koste van de patiënt.
45 *Andere behandeling:* dagbehandeling is zowel voor patiënt als mantelzorger goed. Er moet beter ingespeeld worden op de situatie als patiënten niet naar dagbehandeling willen, goede begeleiding, maar ook dagbehandeling meer op maat maken.

2e focusgroep:

In de behandeling en begeleiding van mensen met dementie en mantelzorgers is de benadering door artsen en andere zorgverleners erg belangrijk en men verwacht aandacht, duidelijkheid en empathie 'want het verdriet is zo groot'. Men is erg te spreken over de begeleiding van de casemanager en ziet veel in niet-medicamenteuze behandelingen zoals aangeboden op de dagopvang en beweging. De ervaringen met medicatie zijn wisselend. Ervaringen met niet-medicamenteuze behandelingen (zoals bewegen en muziektherapie) zijn positief. Neem ook de belasting van de mantelzorgers als uitkomstmaat mee.

10

Organisatie van zorg

1^e focusgroep:

het aanbieden van dagbehandeling is erg belangrijk voor patiënt en mantelzorger, maar ook de toegeleiding ernaartoe (weerstand) en beoordelen of het programma passend is bij de persoon.

15 Een verzorger/vrijwilliger aan huis is een ideale oplossing maar lukt niet altijd vanwege weerstand van de patiënt.

Tijdelijke logeerplekken zijn erg belangrijk om het vol te kunnen houden en bij ziekte van mantelzorger.

20 Patiënten/mantelzorgers vinden structurele belangstelling van de arts een voorwaarde voor goede zorg en als steun in de rug. Maar ook dat de arts bij een consult voor een ander probleem dan de dementie toch naar de situatie hierover vraagt. Als persoon is dit wenselijk maar ook vanuit zijn professionele attitude bij deze progressieve ziekte.

Beslissingen over het levenseinde/ Wilsverklaring /rijgeschiktheid

25 1^e focusgroep:

Met betrekking tot beslissingen over het levenseinde: bespreken van wensen ten aanzien van het levenseinde op het moment dat het behandelplan (net na diagnose) wordt besproken, rekening houdend met de tegenstrijdige gevoelens die hierover bestaan (rouwproces, ontkenning van de ziekte, strijd om te overleven). Naast het tijdpad van het gesprek (zie behandeling) dus ook het tijdpad van het proces van de ziekte aan de orde stellen.

30 Het is noodzakelijk dat het diagnosegesprek en behandelgesprek gescheiden worden omdat het twee ingrijpende gesprekken zijn.

35 Met betrekking tot rijgeschiktheid: wees duidelijk als arts, neem een beslissing en deel dit duidelijk mede. En luister naar de ervaringen van de partner. Adviseer iemand een rijles te nemen ter controle.

2e focusgroep:

40 Bespreek een wilsverklaring in een vroeg stadium en betrek hier de mantelzorgers bij. Let erop dat een wilsverklaring ook kan veranderen. Geef praktische tips zodat bepaalde zaken nog geregeld kunnen worden, omdat de patiënt nog wilsbekwaam is.

Overige

1^e focusgroep:

45 Opname in Ziekenhuis. Altijd navraag doen bij dementie door artsen in ziekenhuis en behandeling hierop afstemmen.⁷

⁷ Zie ook: klantpreferenties dementie geheugenpolikliniek en opname ziekenhuis (Zichtbare Zorg 2010).

Bijlage 5 Zoekverantwoording

Zoektermen met als onderwerp: diagnostiek met liquoronderzoek		Totaal
Medline (OVID)	1 exp Dementia/	105601
2000-juni 2012	2 (dement* or alzheimer* or creutzfeldt jakob* or (pick* adj3 disease*) or huntington* or (lewy* adj3 bod*)).ti,ab.	130797
	3 1 or 2	150278
Engels, Nederlands, Duits, Frans	4 Amyloid beta-Peptides/cf [Cerebrospinal Fluid]	892
	5 tau Proteins/cf [Cerebrospinal Fluid]	869
	6 3 and (4 or 5)	1117
	7 limit 6 to yr="2000 -Current"	988
	8 exp Cohort Studies/ or cohort stud*.ti,ab.	1197670
	9 Comparative Study/	1583414
	37 Zoekfilter SR	110358
	38 8 or 9 or 37	2646654
	39 7 and 38	310
	40 limit 39 to (dutch or english or french or german)	308
	Uniek	283
Embase (Elsevier)	'dementia'/exp/mj OR dement*:ti OR alzheimer*:ti OR huntington*:ti OR (lewy NEAR/1 bod*):ti OR (creutzfeld* NEAR/1 jakob*):ti OR (creutzfeld* NEAR/1 jacob*):ti AND ('amyloid beta protein'/mj OR 'amyloid beta protein(1-42)'/mj OR 'tau protein'/mj) AND ('cerebrospinal fluid'/mj OR 'cerebrospinal fluid analysis'/mj OR 'cerebrospinal fluid level'/mj OR csf:ti) AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ti OR compar*:ti OR metaanaly*:ti OR (meta NEAR/1 analy*):ti OR 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt) NOT (animal* NOT human*) AND (french:la OR german:la OR dutch:la OR english:la) AND [2000-2012]/py Deze strategie leverde 32 referenties op, waarvan tien uniek	

Zoektermen met als onderwerp: diagnostiek met SPECT of PET		Totaal	
Medline (OVID)	1 exp *Tomography, Emission-Computed/	35219	229
	2 1 or (pet or spect).ti.	43330	
2000-juni 2012	3 exp *Dementia/	85849	
Engels, Nederlands, Duits, Frans	4 (dement* or alzheimer* or creutzfeldt jakob* or (pick* adj3 disease*) or huntington* or (lewy* adj3 bod*)).ti,ab.	130918	
	5 3 or 4	141086	
	6 2 and 5	2029	
	7 6	2029	
	8 limit 7 to yr="2005 -Current"	892	
	9 exp Cohort Studies/ or cohort stud*.ti,ab. or Comparative Study/ or comparative*.ti,ab. or meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab.	2766888	
	10 (selection criteria or data extraction).ab. and "review"/	15077	
	11 9 or 10	2768484	
	12 Comment/ or Editorial/ or Letter/	1187303	
	13 11 not 12	2706246	
	14 13 not (animals/ not humans/)	2286426	
	15 8 and 14	190	
	16 limit 15 to (dutch or english or french or german)	187	
	Uniek	182	
Embase (Elsevier)	'dementia'/exp/mj OR dement*:ti OR alzheimer*:ti OR huntington*:ti OR (lewy NEAR/1 bod*):ti OR (creutzfeld* NEAR/1 jakob*):ti OR (creutzfeld* NEAR/1 jacob*):ti AND ('positron emission tomography'/mj OR 'single photon emission computer tomography'/mj OR pet:ti OR spect:ti) AND [2005-2012]/py AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR cohort*:ti OR compar*:ti OR metaanaly*:ti OR (meta NEAR/1 analy*):ti OR 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt) NOT (animal* NOT human*) AND (french:la OR german:la OR dutch:la OR english:la) 96 referenties, waarvan 47 uniek		

Zoektermen met als onderwerp: behandeling: medicamenteuze interventies			Totaal
Medline (OVID)	1 exp Dementia/	105601	380
2000-juni 2012	2 (dement* or alzheimer* or creutzfeldt jakob* or (pick* adj3 disease*) or huntington* or (lewy* adj3 bod*)),ti,ab.	130762	
Engels, Nederlands, Duits, Frans	3 1 or 2	150243	
	4 exp Cholinesterase Inhibitors/	39824	
	5 Memantine/	1324	
	6 exp Antipsychotic Agents/	115743	
	7 exp Antidepressive Agents/	113832	
	8 exp Anticonvulsants/	112573	
	9 exp Benzodiazepines/	55968	
	10 exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/	37822	
	11 exp Antihypertensive Agents/	217631	
	12 Melatonin/	14087	
	13 exp Central Nervous System Stimulants/	78219	
	14 cholinesterase inhibit*.ti,ab.	4305	
	15 (memantine or antipsychotic* or anti psychotic*).ti,ab.	24644	
	16 (antidepressant* or anti depressant* or anticonvulsant* or anti-cunvulsant* or benzodiazepin* or ace inhibit* or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*).ti,ab.	106723	
	17 (antihypertens* or anti-hypertens* or melatonin* or psychostimulant* or psycho stimulant*).ti,ab.	56507	
	18 or/4-17	706523	
	19 3 and 18	12095	
	20 limit 19 to yr="2009 -Current"	2545	
	21 limit 20 to randomized controlled trial	149	
	22 20 and random*.ti,ab.	333	
	23 21 or 22	360	
	24 limit 23 to (dutch or english)	347	
	Uniek	317	
Embase (Elsevier)	'dementia'/exp/mj OR dement*:ti OR alzheimer*:ti OR huntington*:ti OR (lewy NEAR/1 bod*):ti OR (creutzfeld* NEAR/1 jakob*):ti OR (creutzfeld* NEAR/1 jacob*):ti AND ('cholinesterase inhibitor'/exp/mj OR 'memantine'/mj OR 'atypical antipsychotic agent'/exp/mj OR 'antidepressant agent'/exp/mj OR 'anticonvulsive agent'/exp/mj OR 'benzodiazepine'/exp/mj OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp/mj OR 'antihypertensive agent'/exp/mj OR 'melatonin'/mj OR 'psychostimulant agent'/exp/mj) AND 'randomized controlled trial'/de AND [2009-2012]/py AND (dutch:la OR english:la) Deze zoekactie leverde 138 referenties, waarvan 63 uniek		

Zoektermen met als onderwerp: behandeling: medicamenteuze interventies, rivastigmine		Totaal
Medline (OVID)	<p>1 exp Dementia/ (107550) 2 (dement* or alzheimer* or creutzfeldt jakob* or (pick* adj3 disease*) or huntington* or (lewy* adj3 bod*)).ti,ab. (133914) 3 1 or 2 (153661) 4 Administration, Cutaneous/ (13915) 5 limit 4 to yr="2000 - 2010" (7946) 6 "Transdermal Patch"/ (231) 7 5 or 6 (8168) 8 (Rivastigmine* or Exelon*).ti,ab. (1002) 9 7 and 8 (60) 10 ((Rivastigmine* or Exelon) adj6 (Patch* or transdermal)).ti,ab. (86) 11 9 or 10 (90) 12 limit 11 to (dutch or english) (84) 13 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or (systematic* adj review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinahl).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (116884) 14 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/ (1215907) 15 3 and 12 (78) 16 13 and 15 (7) 17 14 and 15 (51) 18 17 not 16 (46)</p> <p>Aanvullend voor huidandoeningen voorzover niet ook in SR en RCT's Medline: 21 adverse effects.fs. (1258186) 22 exp Skin Diseases/ (758461) 23 exp Dermatitis, Allergic Contact/ (8745) 24 Irritants/ or (skin adj3 irritation).ti,ab. or (cutaneous adj2 adverse).ti,ab. (6986) 25 or/21-24 (1913674) 9 extra referenties tov search op SR/RCT</p>	84 + 17
Cochrane (Wiley)	<p>#1 dementia:ti,ab,kw #2 MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees #9 #1 or #2 #13 ((Rivastigmine* or Exelon) near/6 (Patch* or transdermal)) #14 #9 and #13 SR 3, 21 Trials, 1 EE, 4 uniek</p>	
Embase (Elsevier)	<p>dementia'/exp/mj OR dement*:ti OR alzheimer*:ti OR huntington*:ti OR (lewy NEAR/1 bod*):ti OR (creutzfeld* NEAR/1 jakob*):ti OR (creutzfeld* NEAR/1 jacob*):ti AND (dutch:la OR english:la) AND (((rivastigmine* OR exelon) NEAR/6 (patch* OR transdermal OR skin)):ab,ti OR ('rivastigmine'/exp OR rivastigmine*:ab,ti OR exelon:ab,ti AND ('transdermal patch'/exp OR patch*:ab,ti OR transdermal:ab,ti OR skin:ab,ti))) Filter SR (10), Filter RCT (61), 27 uniek Aanvullend voor huidandoeningen voorzover niet ook in SR en RCT's ('rivastigmine'/exp/dd_ae OR 'skin allergy'/exp OR 'skin disease'/exp OR (skin NEAR/3 irritat):ab,ti OR (cutaneous NEAR/3 adverse):ab,ti) 9 extra referenties tov search op SR/RCT, 8 uniek</p>	

Bijlage 6 Implementatie en indicatoren

- De update van de Richtlijn Dementie betekent bij uitvoering van de aanbevelingen met name een verandering in de praktijk wat betreft:
1. gebruik van de classificerende diagnoses;
 2. rationeel, serieel en doelmatiger in plaats van parallel toepassen van diagnostica en neuropsychologisch onderzoek;
 3. monitoren van AChI en neuroleptica op effect en gestructureerd stoppen;
 4. systematisch en op maat toepassen van niet-medicamenteuze therapie.

- Door het aanbieden van tools voor deze onderdelen en het verspreiden hiervan kan de richtlijn beter worden toegepast. Deze tools kunnen respectievelijk zijn:
- Ad 1. Checklist criteria klinische diagnose (conform bijvoorbeeld PSI)
 - Ad 2. Diagnostische algoritme
 - Ad 3. Monitorplan (checklist/algoritme) voor AChI en neuroleptica
 - Ad 4. Algoritme niet-medicamenteuze interventies met indicaties en contra-indicaties per interventie.

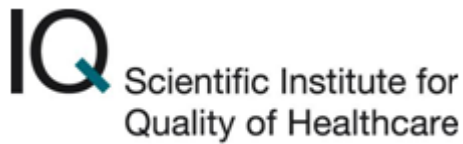
- Wat betreft het volgen van de kwaliteit van zorg tijdens implementatie zijn theoretisch een aantal doelen te onderscheiden:
- a. transparant maken van variatie in kwaliteit van zorg;
 - b. vergemakkelijken lokale kwaliteitscyclus bij het volgen van implementatie van (onderdelen van) de richtlijn;
 - c. transparant maken van de implementatie en het gebruik van de richtlijn zelf.

- Voor wat betreft de eerste twee doelstellingen (A en B) zijn er reeds verschillende sets aan kwaliteitsindicatoren:
- IGZ indicatoren ketenzorg dementie;
 - ZiZo indicatoren dementie ;
 - kwaliteitsindicatoren geheugenpoliklinieken (Alzheimer Centra);
 - kwaliteitsindicatoren dementie zorg eerste lijn (Alzheimer centra/NHG);
 - kwaliteitsindicatoren behorend bij de Zorgstandaard Dementie;
- Het is contraproductief om hier nog een nieuwe set aan toe te voegen.

- Voor de derde doelstelling (C) zijn alternatieve indicatoren te bedenken. Het heeft naar de mening van de werkgroep vanwege grote problemen met implementeerbaarheid van de indicatoren geen zin hier nu nieuwe indicatoren voor te ontwikkelen. Geen van de bovengenoemde sets is immers nog op grote schaal geïmplementeerd, behoudens de ZiZo indicatoren (twee indicatoren die echter inhoudelijk weinig relevant zijn).

- Voor de implementatie is het van belang te komen tot een overleg ten behoeve van afstemming met de eerste lijn. Dit kan ook plaatsvinden in het kader van implementatie van de zorgstandaard. Voor de toekomst is het te verkiezen om de NHG-standaard en de Richtlijn Dementie samen te voegen.

Bijlage 7 Rapportage budget impact analyse



Health Evidence
research with impact

10

15

Budget Impact Analyse bij de update van de richtlijn Dementie

20

In opdracht van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

25

30
Joost Wammes M.Sc.
Dr. Stef Groenewoud
Dr. Willem Woertman
Dr. Eddy Adang

IQ healthcare, Radboudumc
IQ healthcare, Radboudumc
Health Evidence, Radboudumc
Health Evidence, Radboudumc

35

8 april 2014

Radboudumc

Inhoud

	Inleiding	208
1	1 Methoden	209
	1.1 Het startpunt	209
5	1.2 Uitgangspunten bij de uitwerking	210
	1.2.1 Perspectief	210
	1.2.2 Partiële benadering	210
	1.2.3 Incrementele benadering	211
	1.2.4 De uitgangssituatie: de oude richtlijn of de huidige zorgpraktijk?	211
10	1.2.5 De nieuwe situatie na invoering van de richtlijn	211
	1.2.6 Directe en indirecte kosten	211
	1.2.7 De zoekstrategie	212
	1.2.8 Betrouwbaarheid van de data	212
2	2 Resultaten	213
15	2.1 Resultaten prioritering	213
	2.2 Antipsychotica	213
	2.2.1 Achtergrond	213
	2.2.2 Prijzen	214
	2.2.3 Input data	214
20	2.2.4 Berekening Budget Impact	215
	2.3 FDG-PET bij twijfel over Alzheimer diagnose	216
	2.3.1 Input data	217
	2.3.2 Berekening budget impact	217
	2.4 FDG-PET voor het stellen van de diagnose waarschijnlijk FTD	218
25	2.4.1 Input data	218
	2.4.2 Berekening budget impact	219
	2.5 FP-CIT SPECT bij 1 kerncriterium Lewy body dementie	220
	2.5.1 Input data	220
	2.5.2 Berekening budget impact	221
30	2.6 Casemanagement	222
	2.6.1 Input data	223
	2.6.2 Berekening budget impact	223
	2.7 Scholing van verzorgend personeel	224
	2.7.1 Input data	225

	2.7.2	Berekening budget impact	225
	2.8	Cognitieve stimulering	226
	2.9	Ondersteunende gespreksgroepen voor mantelzorgers	227
	2.10	Cognitieve herstructurering voor mantelzorgers	228
5	2.10.1	Input data	228
	2.10.2	Berekening budget impact	228
	2.11	Samenvatting Budget Impact	230
3	Conclusies		231

10

Inleiding

5 Dementie is een veelvoorkomende aandoening. Naar schatting worden jaarlijks in Nederland zo'n 30.800 mensen dement. Voor de patiënt is het van groot belang dat in een richtlijn vastgesteld wordt wat de wetenschappelijke basis is voor het medisch handelen en welke kwaliteit van zorg de patiënt mag verwachten. De oude richtlijn dementie dateert uit 2005. Gezien de tijd die verlopen is sinds het verzamelen van het wetenschappelijke bewijs voor de inhoud van die richtlijn (referenties lopend tot 2004), werd het nodig geacht om deze te herzien. De nieuwe richtlijn dient voor het veld aan te geven wat de laatste stand van zaken is op het gebied van diagnostiek en behandeling bij dementie.

10 De plaatsbepaling van nieuwe medisch diagnostische technieken wordt hiermee wetenschappelijk onderbouwd en het medisch handelen uniformer, hetgeen ook voor de bepaling van vergoedingen van groot belang is.

Bovendien dringt het ongewenste variatie in het (medisch en diagnostisch) handelen terug. Maatschappelijk is het van groot belang dat medische professionals zich kunnen verantwoorden voor de inhoud van de zorg die zij bieden. De update van de richtlijn is tenslotte van belang voor de realisatie van effectieve en doelmatige zorg.

15

Naar verwachting zal de herziening van de richtlijn op beperkte schaal een andere manier van werken tot gevolg hebben, en zullen er lichte verschuivingen in kosten optreden. Om dit in kaart te brengen heeft de commissie landelijke richtlijn dementie aan IQ healthcare (IQ) en de department for Health Evidence van het Radboudumc gevraagd een Budget Impact analyse (BIA) te doen van de update van de richtlijn dementie.

20

Omdat, gegeven de aanpassingen in de nieuwe richtlijn, er geen grote kostenverschuivingen verwacht worden is gekozen voor een beperkte BIA, die een hoofdzakelijk incrementele benadering hanteert (zie de methoden sectie).

25

Vraagstelling

Dit leidt dit tot de volgende vraagstelling:

30 *“Wat zijn de budgettaire consequenties van de nieuwe werkwijze, zoals beschreven in de update van de richtlijn dementie?”*

Methoden

Het startpunt

5 Het uitgangspunt voor deze BIA zijn de scoringsformulieren die zijn ingevuld door de kerngroepleden van de richtlijncommissie⁸. In deze formulieren werden alle afzonderlijke aanbevelingen weergegeven (in totaal 48), en per aanbeveling werd er geïventariseerd of deze naar verwachting zal resulteren in 1) een kostenbesparing (geen/klein/matig/groot), of 2) een kostenverzwaring (geen/klein/matig/groot). Aan alle kerngroepleden van de richtlijncommissie is gevraagd om dit formulier in te vullen. De achterliggende gedachte van deze vragenlijst was dat het niet nodig zou zijn om de budget impact van alle aanbevelingen te onderzoeken, maar slechts van die aanbevelingen die naar verwachting de grootste kostenconsequenties met zich mee zouden brengen.

10 Om een keuze te maken omtrent welke aanbevelingen uitgewerkt worden, is als volgt te werk gegaan.

Aan de mogelijke antwoorden op vragen 1) en 2) zijn de volgende scores toegekend: 0 punten voor het antwoord 'geen', 1 punt voor het antwoord 'klein', 2 punten voor het antwoord 'matig' en 3 punten voor het antwoord 'groot'. Vervolgens zijn per aanbeveling de scores van de verschillende respondenten opgeteld.

Dit leidde tot de volgende frequentie tabel voor de totaalscores.

Totaalscore	Frequentie
11	1
9	2
8	1
7	2
6	3
5	3
4	5
3	7
2	4
1	4
0	16

20 **Tabel 1.** Voor elk van de waargenomen totaalscores wordt weergegeven bij hoeveel aanbevelingen die totaalscore voorkomt.

Op basis hiervan zijn de 9 aanbevelingen met een totaalscore van 6 of hoger geselecteerd. Het afkappunt bij 6 is tot op zekere hoogte arbitrair en vooral pragmatisch ingegeven. Deze 9
25 aanbevelingen en de bijbehorende totaalscores zijn in de volgende tabel weergegeven.

⁸ Kerngroepleden van de ontwikkelgroep van de herziene richtlijn dementie.

Aanbeveling	Totaalscore
<i>Psychosociale interventies</i>	
Aanbevolen wordt om cognitieve stimulering bij personen met een lichte tot matig ernstige vorm van dementie toe te passen om het cognitieve functioneren te verbeteren.	9
Het verdient aanbeveling om de functie casemanagement actief te bespreken en aan te bieden bij het opstellen van het individuele zorgplan voor dementie.	6
Ondersteunende gespreksgroepen voor mantelzorgers worden aanbevolen na het stellen van de diagnose dementie.	11
Cognitieve herstructurering wordt aanbevolen om psychische klachten (depressie, angst en aan de zorg gerelateerde symptomen van stress) van mantelzorgers te verminderen	9
Het is aan te bevelen dat verzorgend personeel adequaat geschoold is om om te gaan met personen met dementie.	8
<i>Antipsychotica</i>	
Schrijf antipsychotica voor een beperkte tijd voor en evalueer periodiek of voortzetting van het gebruik noodzakelijk is.	6
<i>Aanvullende diagnostiek met SPECT of PET</i>	
Bij twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer, bijvoorbeeld i.v.m. atypische presentatie dan wel jonge debuutleeftijd, kan FDG-PET worden overwogen.	6
Bij ontbreken van atrofie bij MRI onderzoek is FDG-PET aangewezen voor het kunnen vaststellen van de diagnose waarschijnlijk FTD.	7
Indien er maar 1 kerncriterium voor Lewy body dementie aanwezig is, en derhalve twijfel over de diagnose blijft bestaan, is FP-CIT SPECT onderzoek te overwegen.	7

Tabel 2. De negen geselecteerde aanbevelingen en de bijbehorende totaalscores.

5 **Uitgangspunten bij de uitwerking**

Bij het uitwerken van de Budget Impact Analyse is een aantal uitgangspunten gehanteerd, waarbij globaal de ISPOR richtlijn voor Budget-Impact Analyse wordt gevolgd.⁹

Verder zijn de belangrijkste uitgangspunten voor deze BIA hieronder kort uiteengezet.

10 **Perspectief**

Er is gekozen de (directe) budget impact in te schatten vanuit het perspectief van de gezondheidszorg. Dat wil zeggen, we kiezen een perspectief dat het budgettair kader zorg (Zorgverzekeringswet en AWBZ) en de WMO omvat. Dit heeft onder andere tot gevolg dat 'upstream gevolgen' die buiten de gezondheidszorg neerslaan - zoals bijvoorbeeld kosten van veranderingen in arbeidsverzuim (bij patiënten en/of mantelzorgers) – buiten beschouwing blijven.

15 **Partiële benadering**

Er is tevens voor gekozen om niet één allesomvattend Budget Impact model te ontwerpen, maar in plaats daarvan om verschillende kleine (deel-)modellen op te stellen, die de verwachte budget impact per aanbeveling uitwerkt. Hierbij wordt bovendien niet de hele dementiezorg in kaart gebracht, zie ook het volgende punt.

⁹ Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value in Health* 2007;10;336-47

Vervolgens wordt de budget impact van de doorgerekende aanbevelingen opgeteld, waarbij we additiviteit veronderstellen, en dus mogelijke interacties negeren.

Incrementele benadering

- 5 Voor deze BIA is gekozen voor een *incrementele benadering*. Dat wil zeggen dat niet alle kosten rond de richtlijn dementie in kaart worden gebracht (de kosten van de dementiezorg in zijn totaliteit), maar alleen die kosten die veranderen als gevolg van de veranderde manier van werken, zoals deze wordt beschreven in de herziening van de richtlijn.

De uitgangssituatie: de oude richtlijn of de huidige zorgpraktijk?

- 10 Voor de uitgangssituatie ten opzichte waarvan we de veranderingen willen bepalen zijn er twee voor de hand liggende opties: 1) de situatie als aanbevolen in de oude richtlijn van 2005, of 2) de huidige zorgpraktijk. Deze twee situaties zijn zeker niet hetzelfde, zoals blijkt uit gesprekken met kerngroepleden van de richtlijncommissie blijkt. Het is onze opvatting dat de huidige zorgpraktijk relevanter en informatiever is als uitgangssituatie aangezien dit de reële consumptieve
- 15 verschuivingen weergeeft (ten opzichte van de nieuwe situatie). Algemeen bekend is bijvoorbeeld dat richtlijnen in de regel 'achterlopen' op de huidige zorgpraktijk met betrekking tot recente ontwikkelingen. Daar waar voldoende informatie beschikbaar is over de huidige zorgsituatie, wordt daarom de huidige zorgsituatie gebruikt voor het berekenen van de budget-impact. Het kan soms echter lastig zijn om betrouwbare data over de huidige zorgsituatie te vinden, bijvoorbeeld door
- 20 onderkende praktijkvariatie die echter niet of onvoldoende transparant is en zodoende niet kwantitatief onderbouwd kan worden. Wanneer dergelijke situaties zich voordoen wordt de budget-impact van de nieuwe richtlijn berekend ten opzichte van de oude richtlijn uit 2005 (de aanname is dan dat men in de praktijk voor 100% de aanbevelingen in de oude richtlijn volgt). In feite geeft dit een bovengrens (want een overschatting) van de te verwachten budget impact.

25

De nieuwe situatie na invoering van de richtlijn

- Dit punt lijkt op het vorige. Hier is de vraag hoe de situatie er na invoering van de update van de richtlijn uit zal zien. Over het algemeen kunnen we er niet van uitgaan dat de nieuwe richtlijn voor 100% geïmplementeerd zal worden. De ervaring leert dat dit niet de praktijk is. De verwachte mate
- 30 van implementatie is echter zeer lastig a priori te bepalen. Wij kiezen er in dit onderzoek voor om de schatting te baseren op expert opinion. Echter, soms is het zelfs voor experts dermate lastig om een redelijke schatting te geven. In zo'n geval gaan we uit van 100% implementatie van de nieuwe richtlijn. Dit resulteert opnieuw in een bovengrens van de te verwachten budget impact.

Directe en indirecte kosten

- Met de directe kosten van een aanbeveling wordt bedoeld de kosten van de aanbevolen interventie of diagnostiek zelf. Met indirecte kosten worden die zorgkosten die een *gevolg* zijn van de aanbevolen interventie of diagnostiek bedoeld. Bijvoorbeeld, stel dat het aanbieden van cognitieve herstructurering (in aanvulling op de huidige zorgpraktijk) leidt tot uitstel van verpleeghuisopname.
- 40 De directe kosten zijn dan de kosten van het aanbieden van de cognitieve herstructurering zelf. De kostenveranderingen horend bij het uitstel van verpleeghuisopname vallen dan onder de indirecte kosten.

- Indirecte kosten kunnen bijvoorbeeld met behulp van besliskundige modellen in kaart gebracht worden, mits er voldoende betrouwbare evidence voorhanden is voor de vooronderstelde causale
- 45 relaties.

De zoekstrategie

Voor het verkrijgen van de benodigde data is in eerste instantie gebruik gemaakt van de in nieuwe richtlijn genoemde literatuur. Ook zijn gesprekken gevoerd met kerngroepleden van de richtlijncommissie om gebruik te maken van hun inhoudelijke expertise, hierin kwamen mogelijke databronnen die aan onze informatiebehoefte zouden kunnen voldoen ook steeds aan de orde. Wanneer dit niet afdoende bleek, is met behulp van zoekmachines als Google, en literatuur databronnen zoals Pubmed en Web of Science gericht gezocht naar aanvullende informatie.

Betrouwbaarheid van de data

In een budget impact model worden verschillende parameters gecombineerd om de gewenste uitkomst (de budget impact) te kunnen schatten. De betrouwbaarheid van de uitkomsten van zo'n model hangt in sterke mate af van de betrouwbaarheid van de parameter informatie (de input).

In de regel is er altijd wel enige onzekerheid rond de parameter inputs waar het model mee gevuld wordt. Door het model meerdere malen te vullen - alternatieve scenario's - met relevante parameterinputs die de range van onzekerheid reflecteren kan het bereik waarin de 'werkelijke' budget-impact te verwachten is worden geschat. Deze benadering ten aanzien van onzekerheid maakt gebruik van deterministische sensitiviteitsanalyses. Een benadering op basis van probabilistische sensitiviteitsanalyses is vooral zinvol bij kwalitatief goede data, bijv. bij puntschatters voorzien van spreidingsmaten op basis van voldoende betrouwbare evidence (minimaal matched control maar liever randomized controlled trial).

Echter, soms zal er dermate veel onzekerheid rond een benodigde parameter zijn dat geen van bovenstaande benaderingen zinnig is. In zo'n geval moeten we ons de vraag stellen of we die specifieke berekening überhaupt wel moeten uitvoeren. In het bepalen van wat wel en niet wordt meegemodelleerd wordt de GRADE systematiek¹⁰ gebruikt, lage bewijskracht modelleren wij niet mee, matige bewijskracht (en hoger) wel.

25

¹⁰ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008, 336.

Resultaten

Resultaten prioritering

5 Zoals in de methodensectie beschreven, was het startpunt van het onderzoek de prioritering van aanbevelingen door de leden van de kerngroep. Deze prioritering resulteerde in negen aanbevelingen waarvan verondersteld werd dat deze in de grootste kostenconsequenties zouden resulteren (zie tabel 2). Deze negen aanbevelingen hebben wij verder geclassificeerd op thema, te weten één aanbeveling behorende tot het onderwerp antipsychotica, drie aanbevelingen behorende tot het onderwerp diagnostiek en vijf aanbevelingen behorende tot het thema psychosociale interventies.

10

Antipsychotica

Aanbeveling:

‘Schrijf antipsychotica voor een beperkte tijd voor en evalueer periodiek of voortzetting van het gebruik noodzakelijk is.’

15 Achtergrond

Een aanzienlijk deel van de dementerenden in Nederland gebruikt antipsychotica, echter exacte gegevens ontbreken. Zuidema et al¹¹ schatten de prevalentie van antipsychotica gebruik onder dementerende in verzorgingstehuizen op 37% in 2003. Dit sluit goed aan bij de bevindingen van het Trimbos instituut¹², bij wie de schatting tussen 2004 en 2008 schommelde rond de 40% van de dementerenden in verpleeghuisbewoners die antipsychotica gebruikten. In hetzelfde rapport beschreef Trimbos dat het antipsychotica gebruik door dementerenden in de huisartsenpraktijk tussen 2002 en 2004 afnam van 38,3% naar 29,9%, waarna het stabiliseerde rond 30% tot in 2008.¹³ Soortgelijke gegevens over ziekenhuiszorg en GGZ ontbreken. Voor de BIA nemen wij aan dat de GGZ- en ziekenhuispopulaties klein zijn in vergelijking met eerder genoemde populaties. Omdat de ligduur in GGZ en ziekenhuizen naar verwachting relatief kort is, gaan wij ervan uit dat de budget-impact van de aanbeveling op de GGZ- en ziekenhuispopulatie verwaarloosbaar is. Naar schatting ruim 70.000 dementerenden wonen in het verpleeghuis, de overige 186.000 dementerenden wonen nog thuis (van wie 100.000 nog geen diagnose heeft, dat wil zeggen dat nog geen zorgverlener de ziekte heeft vastgesteld, maar de ziekte is bij deze patiënten al wel manifest).¹⁴ Precieze gegevens over de dosering en duur van het antipsychotica gebruik zijn niet voorhanden, hier bepalen wij daarom de budget-impact aan de hand van standaarddoseringen.¹⁵

30

Met deze aanbeveling wordt de richtlijn van de NVVA (voorganger Verenso) uit 2008 gevolgd.¹⁶ De rationale achter deze aanbeveling is dat uit onderzoek blijkt dat het staken van antipsychotica bij een

¹¹ Zuidema et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in a large sample of Dutch nursing home patients with dementia. 2007

¹² Trimbos instituut. Trendrapportage GGZ 2010. P 273.

¹³ Trimbos instituut. Trendrapportage GGZ 2010. P 209.

¹⁴ Cijfers en fietsen over dementie. Alzheimer Nederland. 2013.

¹⁵ Richtlijn probleemgedrag, met herziene medicatie paragraaf. NVVA. 2008. P26.

¹⁶ Richtlijn probleemgedrag, met herziene medicatie paragraaf. NVVA. 2008.

aanzienlijk deel van de verpleeghuisbewoners die al lange tijd antipsychotica gebruiken goed mogelijk is zonder significante toename van probleemgedrag.⁵ Op basis hiervan wordt geadviseerd dat wanneer gedragsproblematiek na de start van de medicamenteuze therapie is afgenomen of gestabiliseerd gedurende drie maanden, het antipsychoticum geleidelijk af te bouwen en te staken (onder monitoring van gedrag en motoriek).¹⁷ Een recente Cochrane review concludeerde dat bij veel oudere mensen met dementie in verpleeghuizen en ambulante patiënten (thuiswonenden) het continue gebruik van antipsychotica gestopt kan worden zonder schadelijke effecten op het gedrag. Echter, de Cochrane review stelde ook dat voorzichtigheid is geboden bij dementerenden in het verpleeghuis met ernstige neuropsychiatrische symptomen omdat het stoppen van de medicatie in deze populatie de symptomatologie kan verergeren.¹⁸ Hier modelleren we de consequenties van de aanbeveling als volgt door: op basis van de literatuur nemen wij aan dat bij alle thuiswonende dementerenden en bij tweederde van de populatie in het verzorgingstehuis de therapieduur van antipsychotica kan worden verkort van ongeveer een jaar naar ongeveer 3 maanden.⁹ Echter, bij 20% van hen die na 3 maanden het antipsychotica gebruik stoppen wordt binnen 6 maanden weer opnieuw begonnen met antipsychotica.¹⁹

We nemen de prijzen van risperidon aangezien dat het middel van eerste keuze is bij gedragsproblematiek bij dementerenden.

Prijzen

Haloperidol: 100 stuks a 0,5 mg voor €11,44.²⁰ 50 stuks a 1 mg voor €1,30.²¹

Risperidon: 150 stuks a 0,5 mg voor €4,50 (duurste €15,04).²² 75 stuks a 1 mg voor €1,36 (duurste €13,99).²³

- Exclusief aflevertarief. Telkens is het goedkoopste alternatief gekozen.

Input data

Eerst zetten we de gebruikte getallen op een rijtje.

- Aantal patiënten in verpleeghuizen: 70.000
- Aantal ambulante patiënten: 86.000
- Percentage van patiënten in verpleeghuizen dat antipsychotica gebruikt: 37%²
- Percentage van ambulante patiënten dat antipsychotica gebruikt: 30%^{4,24}

¹⁷ Geadviseerd wordt een afbouwschema te gebruiken, bijvoorbeeld door iedere week de dosis te halveren.

¹⁸ Declercq T et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia (Review). Cochrane. 2013.

¹⁹ Expert opinion prof. Frans Verhey.

²⁰ <http://www.medicijnkosten.nl/stap5.asp?art=2600094&art2=2600094&niveau=FG&eenheid=stuks&antal=100&soort=G&zoek=N05AD01>

²¹ <http://www.medicijnkosten.nl/stap5.asp?art=2584610&art2=2584610&niveau=NG&eenheid=stuks&antal=50&soort=1&zoek=N05AD01>

²² <http://www.medicijnkosten.nl/stap5.asp?art=2585235&art2=2592566&niveau=NG&eenheid=ddd&antal=0&soort=1&zoek=risperidon>

²³ <http://www.medicijnkosten.nl/stap5.asp?art=2588001&art2=2589300&niveau=NG&eenheid=ddd&antal=0&soort=1&zoek=risperidon>

²⁴ Trimbos trendrapportage GGZ. Deel 2 Toegang en zorggebruik. P209.

- Gemiddelde dosis per dag: 2 mg
- Prijs risperidon per mg: €1.36/75 = €0,018¹⁹
- In de oude situatie duurt het gebruik 1 jaar
- In de nieuwe situatie wordt dit bij ambulante patiënten en bij 2/3 van de verpleeghuispatiënten beperkt tot 3 maanden
- Van alle patiënten die na 3 maanden stoppen met gebruik, begint 1/5 binnen 6 maanden weer met gebruiken.¹⁰

Berekening Budget Impact

10 1. Directe kosten

De directe kosten van antipsychotica gebruik in verpleeghuizen in de oude situatie (huidige zorg) DK_{oud}^v schatten we als:

$$DK_{oud}^v = (\text{aantal gebruikers}) \cdot 365 \cdot \text{dosering in mg per dag} \cdot \text{prijs} =$$

$$70.000 \cdot 0,37 \cdot 365 \cdot 2 \cdot 0,018 = \text{€}340.000$$

De directe kosten van antipsychotica voor ambulante patiënten in de oude situatie (huidige zorg) schatten we als:

$$DK_{oud}^h = (\text{aantal gebruikers}) \cdot 365 \cdot \text{dosering in mg per dag} \cdot \text{prijs} =$$

$$86.000 \cdot 0,30 \cdot 365 \cdot 2 \cdot 0,018 = \text{€}339.000$$

15 De directe kosten van antipsychotica gebruik in verpleeghuizen in de nieuwe situatie schatten we als:

$$DK_{nieuw}^v = \frac{1}{3} \cdot DK_{oud}^v + \frac{2}{3} \cdot \left(\frac{DK_{oud}^v}{4} + \frac{1}{5} \cdot \frac{DK_{oud}^v}{4} \right) = \text{€}187.000$$

De directe kosten van antipsychotica voor ambulante patiënten in de nieuwe situatie schatten we als:

$$DK_{nieuw}^h = \left(\frac{DK_{oud}^h}{4} + \frac{1}{5} \cdot \frac{DK_{oud}^h}{4} \right) = \text{€}102.000$$

Derhalve komt het verschil in directe kosten neer op

$$DK_{nieuw}^v + DK_{nieuw}^h - DK_{oud}^v - DK_{oud}^h =$$

$$187.000 + 102.000 - 340.000 - 339.000 = -\text{€}390.000 \text{ (dit betekent een besparing)}$$

20

Diagnostiek

FDG-PET bij twijfel over Alzheimer diagnose

Aanbeveling:

5 *“Bij twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer, bijvoorbeeld i.v.m. atypische presentatie dan wel jonge debuutleeftijd, kan FDG-PET worden overwogen. “*

10 Deze aanbeveling volgt op aanbevelingen van de National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.²⁵ De werkgroep geeft hierin aan dat bewijs door middel van biomarkers – waaronder FDG-PET - de zekerheid kan vergroten dat de basis van de klinische diagnose dementie op basis van de ziekte van Alzheimer pathofysiologisch de ziekte van Alzheimer is.²⁶ Deze aanbeveling geldt voor personen die voldoen aan de kerncriteria voor de diagnose waarschijnlijk ziekte van Alzheimer.^{27 28} Binnen deze patiëntenpopulatie laat de internationale richtlijn enige vrijheid in gebruik van FDG-PET.²⁹ De herziene richtlijn Dementie doet hier geen expliciete uitspraken over, maar formuleert twee voorbeelden van patiëntenpopulaties voor wie dit op zou kunnen gaan.³⁰

15 Er zijn in Nederland ongeveer 256.000 dementerenden. 70% hiervan heeft de ziekte van Alzheimer en 12.000 zijn jong dementerend (jonger dan 65 jaar).³¹ Wij nemen aan dat er geen overlap bestaat tussen de twee benoemde patiëntenpopulaties; wij gaan ervan uit dat geen enkele jong dementerende valt onder de categorie 'atypische presentatie'. Voor de berekening van de incidentie Alzheimer patiënten trekken wij daarom de prevalentie jong dementerenden af van de totale prevalentie dementie. Bij een gemiddelde ziekteduur van 8 jaar vanaf de diagnose Alzheimer zijn er dus ongeveer $((256.000-12.000) * 0,7) / 8 = 21350$ nieuwe Alzheimer patiënten per jaar. Uit onderzoek van Lopez et al³² uit 2000 blijkt dat 6% van de patiënten met de diagnose 'waarschijnlijke Alzheimer dementie' een atypische presentatie van Alzheimer toonden. Wij nemen aan dat dit percentage geldt voor de totale populatie van patiënten met Alzheimer dementie. Van de 21.350
20 nieuwe Alzheimer patiënten per jaar zullen er zich dus ongeveer 1.281 atypisch presenteren. Echter, niet elk onderzoek zal de differentiaal diagnose dementie bevestigen. Wij nemen aan dat dit slechts
25 in de helft van de gevallen het geval is, er moeten dus 2.562 FDG-PETs uitgevoerd worden om 1.281 diagnoses te stellen.

²⁵ McKhann GM et al 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9.

²⁶ McKhann GM 2011 p266. 'In persons who meet the core clinical Criteria for probable ADdementia biomarker evidencemay increase the certainty that the basis of the clinical dementia syndrome is the AD pathophysiological process.'

²⁷ Voor de criteria, zie pagina 27 van de conceprichtlijn.

²⁸ McKhann GM 2011 p267. 'To make a diagnosis of AD dementia with biomarker support, the core clinical diagnosis of AD dementia must first be satisfied'.

²⁹ McKhann GM 2011 p266/7. 'Presently, the use of biomarkers to enhance certainty of AD pathophysiological process may be useful in three circumstances: investigational studies, clinical trials, and as optional clinical tools for use where available and when deemed appropriate by the clinician'.

³⁰ Zie aanbeveling: 'in verband met atypische presentatie dan wel jonge debuutleeftijd'.

³¹ Alzheimer Nederland. Cijfers en feiten over dementie 2013.

³² Lopez et al 2000. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology* 2000;55;1854-1862

Voor de incidentie bepaling van het aantal jong dementerenden met Alzheimer dementie nemen wij aan dat eenzelfde deel van deze populatie als de algehele populatie Alzheimer dementie heeft. Bij een levensverwachting van 8 jaar³³ komt dit neer op een incidentie van $(12.000 \cdot 0,7)/8 = 1.050$ nieuwe jong dementerenden per jaar. Wij nemen opnieuw aan dat slechts de helft van de onderzoeken de differentiaal diagnose dementie bevestigen, zodat er 2.100 FDG-PETs uitgevoerd worden om 1.050 diagnoses te stellen.

De hier onderzochte aanbeveling laat zoals hierboven beschreven enige vrijheid in interpretatie; met name met betrekking tot welke specifieke patiëntenpopulaties voor de techniek in aanmerking komen. Wij nemen aan dat het gebruik van FDG-PET bij twijfel over de diagnose ziekte van Alzheimer zich slechts beperkt tot de twee genoemde patiëntenpopulaties. Hiernaast is de zinsnede 'kan FDG-PET worden overwogen' lastig te modelleren. Wij gaan hiermee om door het formuleren van verschillende scenario's waarin voor het woordje 'overwogen' variërende puntschattingen worden gehanteerd.

Voor de stuksprijs van FDG-PET van het brein gebruiken we 560 euro.³⁴

15 Input data

- 1.281 gevallen van atypische presentatie per jaar
- 1.050 jong dementerenden per jaar
- €560 voor een FDG-PET
- 2 scans per diagnose

20

Berekening budget impact

Wegens het ontbreken van evidence van voldoende kwaliteit worden indirecte kosten hier niet meegenomen.

Als we ervan uitgaan dat in de oude situatie 0% van de doelgroep een FDG-PET scan zal krijgen, en in de nieuwe situatie 100%, dan geeft dit een bovengrens van de budget impact van deze aanbeveling. De directe kosten van FDG-PET in de oude situatie zijn dan uiteraard 0, zodat de budget impact gelijk is aan de directe kosten van FDG-PET in de nieuwe situatie. Deze wordt gegeven door:

$$BI = DK_{nieuw} = (\text{aantal scans}) \cdot \text{FDG_PET percentage} \cdot \text{prijs} = \\ 2 \cdot (1.281 + 1.050) \cdot 1 \cdot 560 = \text{€}2,61 \text{ mln}$$

Echter, waarschijnlijk zal de budget impact veel kleiner zijn. Bijvoorbeeld, als er in de oude situatie FDG-PET wordt toegepast bij 10% van de doelgroep³⁵, en dit in de nieuwe situatie stijgt naar 15%²⁹, dan zal de budget impact uitkomen op $\text{€}2.610.000/20 = \text{€}130.000$.

30

³³ Wij hebben geen evidence kunnen vinden die duidelijk een andere schatter suggereren.

³⁴ ErasmusMC tarieven ODV januari 2014.

³⁵ Expert opinion dr. Evelien Lemstra.

FDG-PET voor het stellen van de diagnose waarschijnlijk FTD

Aanbeveling:

“Bij ontbreken van atrofie bij MRI onderzoek is FDG-PET aangewezen voor het kunnen vaststellen van de diagnose waarschijnlijk FTD.”

5 Er zijn in Nederland ongeveer 256.000 dementerenden.³⁶ Bekend is dat tussen 2% en 5% hiervan frontotemporale dementie heeft,³⁷ bij de berekeningen gaan we uit van 4%.³⁸ Bij een gemiddelde ziekteduur van 5-15 jaar³⁹ komt dit neer op een incidentie van $(256.000 * 0,04) / 10 = 1.024$ nieuwe patiënten per jaar. Wat we eigenlijk willen weten is hoeveel mensen een MRI krijgen om de diagnose ‘waarschijnlijk FTD’ te kunnen stellen. Hier hebben we echter geen data voor kunnen vinden. Daarom
10 werken we in plaats van met de grootte van de zojuist genoemde groep met het aantal nieuwe patiënten met FTD. Dat is niet hetzelfde als het aantal mensen dat een MRI krijgen om de diagnose ‘waarschijnlijk FTD’ te kunnen stellen, maar voor nu geeft dat waarschijnlijk de beste benadering.

Uit de studie van Mendez et al uit 2007 blijkt dat 45,5% van de patiënten met de diagnose ‘waarschijnlijk FTD’ positief scoorden voor atrofie bij MRI onderzoek.⁴⁰ Dit betekent dat in de overige
15 54,5% van de gevallen FDG-PET nodig zou zijn voor de bevestiging van de diagnose ‘waarschijnlijk FTD’.

Het aantal mensen dat op dit moment FDG-PET krijgt bij het ontbreken van atrofie bij MRI onderzoek kan worden geschat op 20%.³⁸ Na invoering van de richtlijn zou dit kunnen stijgen tot 30% tot 60%.³⁸ Echter, niet elk onderzoek zal de differentiaal diagnose dementie bevestigen. Wij nemen aan
20 dat dit slechts in de helft van de gevallen het geval is, er moeten dus 2.048 FDG-PETs uitgevoerd worden om 1.024 diagnoses te stellen.

Voor de stuksprijs van FDG-PET van het brein gebruiken we 560 euro.⁴¹

Door ontbreken van harde evidence besluiten we mogelijke indirecte kosten met betrekking tot deze aanbeveling niet door te rekenen.

25 **Input data**

- 2.048 patiënten per jaar komen in aanmerking voor FDG-PET bij het ontbreken van atrofie bij MRI onderzoek
- Momenteel krijgt 20% van deze mensen daadwerkelijk FDG-PET³⁸
- Dit percentage zou kunnen stijgen tot 30% tot 60%.³⁸

³⁶ Factsheet dementie

³⁷ <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-dementie#note-7> Zie Rosso 2003. Folder sensire zegt 2-5%.

³⁸ Expert opinion Prof. Dr. Marcel Olde Rikkert

³⁹ Vleugel 2006. De Engelse wikipedia (http://en.wikipedia.org/wiki/Frontotemporal_dementia) is veel pessimistischer, voorspelt een periode van 2-10 jaar. De volgende website en artikel zeggen 8 jaar: <http://www.jongdementerend.nl/mijzelf/ziektebeelden/?p=74#fronto> Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Fronto-temporal lobar degeneration: fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. Londen: Churchill Livingstone; 1996.

⁴⁰ Mendez et al 2007. Accuracy of the Clinical Evaluation for Frontotemporal Dementia. Arch Neurol. 2007 Jun;64(6):830-5.

⁴¹ ErasmusMC tarieven ODV januari 2014.

- €560 voor een FDG-PET.³⁷

Berekening budget impact

De directe kosten van FDG-PET in de oude situatie kunnen we schatten als

$$DK_{oud} = 2.048 \cdot 0,20 \cdot 560 = \text{€}229.000$$

- 5 Als dit in de nieuwe situatie stijgt met $\Delta\%$, dan worden de directe kosten in de nieuwe situatie gegeven door

$$DK_{oud} = 2.048 \cdot (0,20 + \Delta\%) \cdot 560$$

Derhalve wordt de formule voor de budget impact gegeven door:

$$BI = 2.048 \cdot \Delta\% \cdot 560$$

Voor verschillende scenarios aangaande $\Delta\%$ geeft dit de volgende budget impact cijfers.

$\Delta\%$	BI
+10%	115.000
+20%	229.000
+30%	344.000

10

Tabel 3. Budget impact van FDG-PET voor het stellen van de diagnose waarschijnlijk FTD, afhankelijk van de toename in het gebruik.

FP-CIT SPECT bij 1 kerncriterium Lewy body dementie

Aanbeveling:

“Indien er maar 1 kerncriterium voor Lewy body dementie aanwezig is, en derhalve twijfel over de diagnose blijft bestaan, is FP-CIT SPECT onderzoek te overwegen.”

5 Er zijn in Nederland ongeveer 256.000 dementerenden.¹ Bekend is dat tussen 15% en 20% hiervan lewy body dementie heeft.^{42,43} Bij een gemiddelde ziekte duur van 5-6⁴⁴ jaar komt dit neer op een incidentie tussen $(256.000 * 0,15) / 5,5 = 6.982$ en $(256.000 * 0,15 \text{ of } 0,20) / 5,5 = 9.309$ nieuwe patiënten per jaar.

10 In 2005 hebben McKeith et al. drie kerncriteria voor Lewy body dementie vastgesteld.^{45, 46} Wanneer naast vastgestelde dementie aan twee of meer van deze criteria wordt voldaan spreekt men van ‘waarschijnlijk’ Lewy body dementie. Wanneer slechts één kerncriterium voor Dementie met Lewy bodies aanwezig is geldt de diagnose ‘mogelijk’ Lewy body dementie. Patiënten met ‘mogelijk’ LBD en met lage dopamine transporter uptake in de basale ganglia krijgen de diagnose ‘waarschijnlijk’ LBD. FP-CIT SPECT is hiervoor de aangewezen techniek.

15 Zoals hierboven beschreven is de incidentie van LBD ongeveer 7.000-9.000 per jaar. Echter, veel hiervan zullen geen FP-CIT SPECT ondergaan omdat zij bij presentatie aan twee of meer van kerncriteria voldoen. Daarentegen, niet alle patiënten die zich met één kerncriterium diagnosticeren zullen na diagnostiek door FP-CIT SPECT de diagnose ‘waarschijnlijk’ LBD krijgen. Daarom zouden wij willen weten hoe DLB patiënten zich presenteren. Welk deel van de patiënten op de kamer van de dokter heeft de diagnose ‘mogelijk’ DLB? Dat bleek een lastig te beantwoorden vraag, hierover konden wij geen data vinden. Ook de benaderde kerngroep leden van de richtlijncommissie hadden hierop geen antwoord. Daarom rekenen wij verder met het aantal nieuwe LBD patiënten per jaar, we gaan er dus van uit dat elke nieuwe LBD patient FP-CIT SPECT ondergaat.

25 Door ontbreken van voldoende betrouwbare evidence besluiten we mogelijke indirecte kosten met betrekking tot deze aanbeveling niet door te rekenen. Doordat we onvoldoende inzicht hebben in het gebruik van FP-CIT SPECT op dit moment, passen we voor deze aanbeveling de 0 tot 100% basecase scenario aanname toe (de alternatieve situaties van secties 2.2.4 en 2.2.5).

Input data

- 8.000 nieuwe patiënten met Lewy Body dementie per jaar
- Die ondergaan allemaal FP-CIT SPECT
- Prijs van een FP-CIT SPECT scan: 920 euro.⁴⁷

⁴² <http://www.btsg.nl/infobulletin/dementie/dementie-Lewy%20body.html>

⁴³ <https://www.alzheimer.nl/over-alzheimer/herkennen-en-behandelen/gerelateerde-ziekten/>

Schattingen lopen zeer uiteen.. Zie ook de PPT lc2012_arfan_prevalentie.pdf: geschatte prevalentie tussen 0 en 30%.

⁴⁴ <http://www.btsg.nl/infobulletin/dementie/dementie-Lewy%20body.html>

⁴⁵ McKeith et al 2005. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005 Dec 27;65(12):1863-72.

⁴⁶ Te weten: Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness; Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed; Spontaneous features of parkinsonism.

⁴⁷ ErasmusMC tarieven ODV januari 2014.

Berekening budget impact

5 Het gaat hier om extra diagnostiek t.o.v. de oude richtlijn. Omdat we er hierbij van uitgaan dat 0% FP-CIT SPECT diagnostiek ondergaat in de oude situatie zijn er dus geen directe kosten van deze vorm van diagnostiek in de oude situatie. De directe kosten van de nieuwe situatie (waarin we vooronderstellen dat 100% van de doelgroep FP-CIT SPECT ondergaat) kunnen we dan berekenen via

$$DK = \text{aantal scans per jaar} \cdot 920 = 8.000 \cdot 920 = \text{€}7,36 \text{ mln}$$

Als we in plaats van de 0%-100% aanname, ervan uitgaan dat in de oude situatie %OUD van de doelgroep FP-CIT SPECT ondergaat, dan komen we tot de volgende formule voor de directe kosten in de oude situatie

$$DK_{oud} = 8.000 \cdot \%OUD \cdot 920$$

10 Als dit in de nieuwe situatie stijgt met $\Delta\%$, dan worden de directe kosten in de nieuwe situatie gegeven door

$$DK_{oud} = 8.000 \cdot (\%OUD + \Delta\%) \cdot 920$$

Derhalve wordt de formule voor de budget impact gegeven door:

$$BI = 8.000 \cdot \Delta\% \cdot 920$$

Voor verschillende scenarios aangaande $\Delta\%$ geeft dit de volgende budget impact cijfers.

15

$\Delta\%$	BI
+10%	736.000
+20%	1.472.000
+30%	2.208.000

Tabel 4. Budget impact van FP-CIT SPECT bij 1 kerncriterium Lewy body dementie , afhankelijk van de toename in het gebruik.

20

Psychosociale interventies

Casemanagement

Aanbeveling:

5 *“Het verdient aanbeveling om de functie casemanagement actief te bespreken en aan te bieden bij het opstellen van het individuele zorgplan voor dementie.”*

Welk deel van de dementerenden krijgt nu casemanagement en wat is het gewenste deel van dementerenden dat casemanagement ontvangt?

10 Omdat naar verwachting niet elke dementerende en diens omgeving behoefte heeft aan casemanagement, moet het gewenste deel van dementerenden dat casemanagement ontvangt lager zijn dan 100%. Uit onderzoek van NIVEL en Alzheimer Nederland in 2012⁴⁸ bleek van 76% van de mantelzorgers behoefte heeft aan een casemanager. Van deze groep met behoefte aan casemanagement maakte 88% gebruik van casemanagement.

15 Bij het overgrote deel van netwerken eindigt casemanagement op het moment dat de patiënt is opgenomen in het verpleeghuis of is overleden of zes weken hierna. Hieruit nemen wij aan dat alleen extramurale cliënten met dementie casemanagement ontvangen. Naar schatting 70% van de patiënten met dementie woont thuis, ongeveer 100.000 dementerenden hebben nog geen diagnose.⁴⁹

Wat kost casemanagement bij dementie?

20 Uit de verschillende studies van NIVEL en Trimbos blijkt dat er landelijk gezien veel verschillen zijn in de organisatie en invulling van casemanagement. Zij stellen zelfs een indeling op hoofdvarianten voor op basis van 1) het moment dat casemanagement wordt aangeboden (vanaf diagnose of niet pluisgevoel) 2) de functie van de casemanager (als eigenstandige functie of (ook) als deelfunctie). Echter, doordat de aanlevering van gegevens door de verschillende projectleiders casemanagement 25 problematisch bleek, konden geen berekeningen worden gedaan over wat casemanagement per cliëntensysteem kost.⁵⁰

30 Betrouwbare data zijn evenwel beschikbaar over de gemiddelde caseload (aantal extramurale cliënten met dementie) van de casemanager in 2010 per FTE. Echter, deze data laten vrij veel variatie zien, variërend van 35 tot 70 patiënten per FTE (peildatum 31 december 2010).⁴ Meer recent onderzocht Vilans dezelfde vraag. Zij rapporteerden een gemiddelde van bijna 49 patiënten per FTE. Echter, vervolgens vroegen zij de ketens (N=50) hoeveel cliënten zij bedienen met hoeveel FTE casemanagers. Hieruit kwam een gemiddeld aantal van 57 cliënten per FTE.⁵¹ In ons base case scenario kiezen wij derhalve voor het aantal van 57 cliënten per FTE. Voor het aanbieden van casemanagement is minimaal HBO-niveau met aanvullende opleiding vereist.⁵² Geriant schatte de

⁴⁸ NIVEL en Alzheimer Nederland. 2012. Dementiemonitor Mantelzorg. Problemen, zorgbehoeften, zorggebruik en oordelen van mantelzorgers.

⁴⁹ Factsheet dementie. Alzheimer Nederland 2013.

⁵⁰ NIVEL/Trimbos 2012. Landelijke evaluatie van casemanagement dementie.

⁵¹ Vilans 2013. Ketens dementie: de stand van zaken. Uitkomsten indicatorenmeting: 55 ketens.

⁵² Zorgstandaard dementie.

kostprijs van een casemanager op € 85 per uur of 8 euro per cliënt per dag (2009 prijs).⁵³ Echter, het is onduidelijk in hoeverre deze prijs generaliseerbaar is. Derhalve hanteren wij hier de prijs van een wijkverpleegkundige, welke varieert tussen € 42,50 en € 50 per uur.⁵⁴

5 Het is bekend dat patiënten gemiddeld 1,5 tot 2 jaar in een verpleeghuis wonen⁵⁵ en 8 jaar met de ziekte leven.⁵⁶ Hieruit kunnen we concluderen dat patiënten zes jaar gebruik maken van casemanagement.

De zinsnede 'Overweeg om casemanagement' is lastig te modelleren. Wij gaan hiermee om door het formuleren van verschillende scenario's waarin voor het woordje 'Overweeg' variërende puntschattingen worden gehanteerd.

10 Uit de literatuur blijkt dat casemanagement geen effect lijkt te hebben op de kwaliteit van leven van de personen met dementie en diens mantelzorger of op uitstel van opname.⁵⁷ Derhalve zullen wij mogelijke indirecte kosten van deze aanbeveling niet doorberekenen.

Input data

- Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor CM: 86.000
- 15 • Gemiddelde duur dat een patiënt in aanmerking komt: 6 jaar
- Het percentage mantelzorgers dat behoefte heeft aan CM: 76%⁴⁴
- Het percentage van mantelzorgers met behoefte aan CM dat ook CM ontvangt: 88%⁴⁴
- 57 patiënten per casemanager (bij 1 FTE)⁴⁶
- Een casemanager werkt 1.540 uur per jaar (bij 1 FTE)⁵⁸
- 20 • Een casemanager kost ongeveer €46 per uur⁴⁹

Berekening budget impact

We komen tot de volgende formule voor de directe kosten in de oude situatie

$$DK_{oud} = 86.000 \cdot 0,76 \cdot 0,88 \cdot \frac{1540 \cdot 46}{57} \cdot 2 = \text{€}143 \text{ mln}$$

en de nieuwe situatie

$$DK_{oud} = 86.000 \cdot 0,76 \cdot 1 \cdot \frac{1540 \cdot 46}{57} \cdot 2 = \text{€}162 \text{ mln}$$

25 Derhalve wordt de budget impact gegeven door:

$$BI = \text{€}19 \text{ mln}$$

⁵³ Geriant. Wat is casemanagement dementie? Een samenvattende beschrijving van het geriant-model. [Www.geriant.nl](http://www.geriant.nl)

⁵⁴ <http://joostzorgt.nl/vertelt/nieuws/44--tarieven-zorgverleners>

⁵⁵ Jonker, Slaets en Verhey. Handboek dementie. 2009. P120.

⁵⁶ Alzheimer Nederland, Factsheet dementie 2013.

⁵⁷ Zie concept-richtlijn p150.

⁵⁸ CVZ. Handleiding voor kostenonderzoek 2010.

Scholing van verzorgend personeel

Aanbeveling:

- 5 *“Het is aan te bevelen dat verzorgend personeel adequaat geschoold is om om te gaan met personen met dementie.”*

10 In 2008 bedroeg het aantal verzorgenden in verpleeg- en verzorgingshuizen in Nederland 88.000.⁵⁹ Omdat wij geen recentere gegevens hebben kunnen vinden, nemen wij aan dat dit aantal sindsdien ongewijzigd is gebleven en variëren wij hiermee in sensitiviteitsanalyses.⁶⁰ Gezien de hoge prevalentie van dementie in verpleeg- en verzorgingshuizen in Nederland (42%)⁶¹ nemen wij aan dat iedere verzorgende met dementerenden in aanraking komt en voor scholing in aanmerking komt. Naar schatting is ongeveer een derde van de verzorgenden reeds adequaat geschoold.⁶²

15 De review van Kroes et al⁶³ concludeerde dat ‘interventies die een bewezen invloed hebben op het gebruik van dwangmaatregelen zich uitspreiden over minstens 8 weken en worden geïmplementeerd door ervaren lesgevers’; deze vorm is ook in Nederland standaard.⁵⁶ Een dergelijke cursus wordt in de regel aangeboden door psychiatisch verpleegkundigen⁶⁴ aan een groep van 15 tot 20 verzorgenden. Het gaat dan om een eenmalige cursus van 8 keer 45 minuten in groepen van 15-20 deelnemers. Er is ook een online cursus van 6 uur beschikbaar, maar aangezien de doelgroep is niet zo computer-minded is wordt deze veel minder gebruikt.⁵⁶ Een verzorgende besteed dus 6 uur aan een dergelijke cursus, de kosten voor een (niveau 3) verzorgende bedraagt €22,20.⁶⁵ We nemen aan dat de lesgever (inclusief voorbereidingstijd) 12 uur per cursus betaald, en de kosten per uur voor zo’n psychiatisch verpleegkundige zijn €42,50.

25 In de nieuwe richtlijn dementie wordt geconcludeerd dat scholing van verpleegkundigen mogelijk een positief effect lijkt te hebben op het verminderen van gedragsproblemen bij personen met dementie. Hiernaast lijkt scholing van verplegend personeel geen blijvend positief effect te hebben op het functioneren (stress, werktevredenheid, kennis) van verzorgend personeel. Hierdoor, en door de lage bewijskracht van het voorgaande hebben wij besloten in overleg met een inhoudsdeskundige⁵⁶ eventuele indirecte kosten niet te modelleren.

30

⁵⁹ http://www.levv.nl/fileadmin/sites/LEVV/PDF-PP/onderzoek/Feiten_en_cijfers_op_een_rijversie_okt_2008.pdf

⁶⁰ Alhoewel er enkele beleidswijzigingen hebben plaatsgevonden. Echter, de grootste verschuivingen wat dat betreft zijn niet te verwachten in verpleeg- en verzorgingshuizen, maar in de thuiszorg.

⁶¹ Halfens, R.J.G., Schols, JMGA, et al. (2012). Landelijke Prevalentiemeting Zorgproblemen 2011. Universiteit Maastricht: Maastricht.

⁶² Expert opinion dr. Eric van Exel.

⁶³ Kroes et al 2011. Dementie: welke nietfarmacologische interventies? KCE reports 160A

⁶⁴ <http://joostzorgt.nl/vertelt/nieuws/44--tarieven-zorgverleners>

⁶⁵ <http://joostzorgt.nl/vertelt/nieuws/44--tarieven-zorgverleners>

Input data

- Aantal verzorgenden in dementiezorg: 88.000
 - Een derde daarvan is al adequaat geschoold
 - Eenmalige cursus van 6 uur
- 5
- Aantal deelnemers per cursus: 17
 - Een verzorgende kost €22,20 per uur
 - De lesgever besteed 12 uur aan de cursus
 - Een psychiatrisch verpleegkundige kost €42,50 per uur

10 Berekening budget impact

Als er 'aantal' verzorgenden deelnemen aan de bijscholing, dan worden de directe kosten gegeven via

$$DK = aantal \cdot 6 \cdot 22,20 + aantal \cdot 12 \cdot \frac{42,50}{17} = aantal \cdot 163,20$$

Voor verschillende scenarios aangaande 'aantal' geeft dit de volgende budget impact cijfers.

aantal	BI
5.000	816.000
10.000	1.632.000
15.000	2.448.000
20.000	3.264.000
25.000	4.080.000
30.000	4.896.000

- 15 **Tabel 5.** Budget impact van scholing voor verzorgend personeel, afhankelijk van de toename in participatie.

Cognitieve stimulering

Aanbeveling:

“Aanbevolen wordt om cognitieve stimulering bij personen met een lichte tot matig ernstige vorm van dementie toe te passen om het cognitieve functioneren te verbeteren.”

5 Er zijn ons geen cijfers bekend met betrekking tot de prevalentie van lichte tot matig ernstige dementie. Derhalve nemen wij aan dat deze populatie overeenkomt met de dementerenden die thuiswonen (86.000)⁶⁶. Wij nemen aan dat dementerenden in verpleeg- en verzorgingstehuizen (70.000) ernstig dement zijn.

10 In de Nederlandse praktijk wordt deze interventie in de regel door een ergotherapeut of een geschoolde verpleegkundige aangeboden. Echter, de interventie wordt slechts mondjesmaat aangeboden (<1% van de dementerenden, maximaal 5-10% lijkt haalbaar).⁶⁷

15 Uit de review van Woods et al⁶⁸ blijkt dat cognitieve stimulatie een positief effect heeft op het cognitief functioneren van personen met lichte tot matig ernstige dementie. Cognitieve stimulering lijkt geen effect te hebben op het gedrag en de stemming van personen met lichte tot matig ernstige dementie. Derhalve is ervan afgezien om indirecte kosten bij cognitieve stimulatie te modelleren.

20 Uit de vernieuwde concept-richtlijn ‘Diagnostiek en Behandeling van Dementie’ blijkt dat cognitieve stimulatie in de praktijk zeer gevarieerd aangeboden kan worden.⁶⁹ De duur varieert van 4 weken tot 2 jaar, sessies duren tussen de 30 en 90 minuten en de interventie wordt één maal per week tot wel vijf maal per week aangeboden. Hiernaast verschillen de onderzochte interventies in vorm en inhoud doordat er zowel sprake is van individuele- als groepsessies en meerdere typen activiteiten mogelijk zijn.

25 We zien dat de heterogeniteit in het aanbieden van cognitieve stimulering extreem is. De maximale kosten (2 jaar lang, 5 maal per week een individuele sessie van 90 minuten) zouden zelfs een factor 4.000 hoger kunnen zijn dan de minimale kosten (4 weken lang, 1 maal per week een groepsessie met 10 mensen van 30 minuten). Aangezien we geen extra data hebben kunnen vinden die meer inzicht geven in wat in Nederland gangbaar of gemiddeld is, hebben wij besloten deze aanbeveling niet te door te rekenen.

⁶⁶ Alzheimer 2013. Factsheet.

⁶⁷ Expert opinion. Dr. Eric van Exel.

⁶⁸ Woods et al 2012. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev

⁶⁹ De richtlijn verwijst hier naar Woods et al (zie hieronder), deze review beschrijft interventies uit velerlei landen.

Ondersteunende gespreksgroepen voor mantelzorgers

Aanbeveling:

5 “Ondersteunende gespreksgroepen voor mantelzorgers worden aanbevolen na het stellen van de diagnose dementie.”

In de richtlijn wordt geconcludeerd dat ondersteunende gespreksgroepen mogelijk effectief lijken te zijn in het verbeteren van de mentale gezondheid, het verminderen van depressieve klachten en gevoelens van belasting en het verbeteren van sociale uitkomsten van mantelzorgers.

10 Uit gesprekken met experts⁷⁰ blijkt deze interventie in Nederland reeds ruimschoots aangeboden; mantelzorgers die hier behoefte aan hebben, hebben hier in de regel toegang toe. Derhalve worden er geen (grote) veranderingen verwacht in aantallen mantelzorgers die hier gebruik van maken. Hiernaast lijken de kosten van de interventie gering: vaak wordt er kosteloos gebruik gemaakt van ruimtes van verpleeg- of verzorgingstehuizen of buurthuizen. Voorts wordt de interventie vaak door
15 vrijwilligers georganiseerd en ondersteund. Hierdoor kunnen de kosten vanuit *maatschappelijk* perspectief hoog zijn, maar niet vanuit het gezondheidsperspectief. Derhalve hebben wij besloten de budget-impact van deze interventie niet verder te onderzoeken.

⁷⁰ Drs. Julie Meerveld, Prof. dr. Myrra Vernooij-Dassen, dr. Eric van Exel.

Cognitieve herstructurering voor mantelzorgers

Aanbeveling:

“Cognitieve herstructurering wordt aanbevolen om psychische klachten (depressie, angst en aan de zorg gerelateerde symptomen van stress) van mantelzorgers te verminderen.”

5

Er zijn in Nederland ongeveer 300.000 mantelzorgers van mensen met dementie. Hiervan is 90% overbelast, of loopt risico overbelast te raken.⁷¹ Eén interventie die hiervoor ontwikkeld is is cognitieve structurering.

10 Ons is geen vast protocol bekend hoe cognitieve herstructurering aangeboden dient te worden. In de studie van Akkerman et al. (2004) werd cognitieve stimulering aangeboden aan groepen van vier tot acht personen. De interventie duurde negen weken, waarin de deelnemers eenmaal per week deelnemen aan een sessie van 2 uur.⁷² Uit ons interview met één van experts⁷³ kwam een soortgelijk beeld: de interventie wordt aangeboden aan groepen van acht tot twaalf personen. Deelnemers nemen deel aan acht tot tien sessies, die elk drie kwartier duren. Deze sessies worden geleid door
15 een psycholoog⁷⁴ of een sociaal psychiatrisch verpleegkundige.

Uit de review van Vernooij-Dassen et al 2011⁷⁵. blijkt dat cognitieve herstructurering een positief effect lijkt te hebben op zowel angstklachten, stress en depressie bij mantelzorgers. Echter, vanwege de lage bewijskracht van het voorgaande hebben wij in overleg met inhoudsdeskundigen eventuele indirecte kosten niet te modelleren.

20 Input data

- Aantal mantelzorgers in dementiezorg: 300.000
- Eenmalige cursus van 18 uur
- Aantal deelnemers per cursus: 6
- De lesgever besteed 36 uur aan de cursus
- 25 • Een psychiatrisch verpleegkundige kost €42,50 per uur

Berekening budget impact

Als er in de oude situatie ‘aantal_{oud}’ mantelzorgers per jaar deelnemen aan de cognitieve herstructurering, dan worden de directe kosten in de oude situatie gegeven via

$$DK_{oud} = aantal_{oud} \cdot 36 \cdot \frac{42,50}{6} = aantal_{oud} \cdot 255$$

⁷¹ Alzheimer Nederland. Factsheet dementia. 2013.

⁷² Akkerman et al. Reducing anxiety in Alzheimer's disease family caregivers: the effectiveness of a nine-week cognitive-behavioral intervention. American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias 117 Volume 19, Number 2, March/April 2004

⁷³ Expert opinion dr. Eric van Exel.

⁷⁴ Tarief per drie kwartier: tussen 70 euro en 120 euro. [http://www.psycholoog-en-praktijk.nl/wat-kost-
een-psycholoog](http://www.psycholoog-en-praktijk.nl/wat-kost-een-psycholoog)

⁷⁵ Vernooij-Dassen M, Draskovic I, McCleery J, Downs M. Cognitive reframing for carers of people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD005318. DOI: 10.1002/14651858.CD005318.pub2.

Als dit in de nieuwe situatie stijgt met 'toename' per jaar, dan worden de directe kosten in de nieuwe situatie gegeven door

$$DK_{nieuw} = (aantal_{oud} + toename) \cdot 36 \cdot \frac{42,50}{6} = (aantal_{oud} + toename) \cdot 255$$

De budget impact per jaar kan dus worden berekend als

$$BI = toename \cdot 36 \cdot \frac{42,50}{6} = toename \cdot 255$$

- 5 Voor verschillende scenarios aangaande 'toename' geeft dit de volgende budget impact cijfers.

aantal	BI
10.000	2,6 mln
30.000	7,7 mln
50.000	12,8 mln

Tabel 6. Budget impact van cognitieve herstructurering voormantelzorgers, afhankelijk van de toename in participatie.

Samenvatting Budget Impact

Om een beeld te geven van de totale budget impact van de onderzochte aanbevelingen zijn de budget impact cijfers van de base cases van elk van de aanbevelingen in onderstaande tabel samengevat. Voor sommige aanbevelingen is hierbij gekozen voor de bovengrens van de budget impact omdat een meest waarschijnlijke waarde voor de budget impact moeilijk te bepalen was.

5

Aanbeveling	Budget Impact
10. Antipsychotica	-0,4 mln
11. FDG-PET bij twijfel over Alzheimer diagnose	+2,6 mln*
12. FDG-PET voor het stellen van de diagnose waarschijnlijk FTD	+0,3 mln*
13. FP-CIT SPECT bij 1 kerncriterium Lewy body dementie	+7,4 mln*
14. Casemanagement	+19 mln
15. Scholing van verzorgend personeel	+4,9 mln*
16. Cognitieve stimulering	-
17. Ondersteunende gespreksgroepen voor mantelzorgers	-
18. Cognitieve herstructurering voor mantelzorgers	+12,8 mln*

Tabel 7. De berekende budget impact per aanbeveling. (* betekent dat het gaat om een bovengrens van de budget impact)

Conclusies

De uitgevoerde budget impact analyse laat een aantal dingen zien. Het lijkt erop dat invoering van de nieuwe richtlijn zal leiden tot een kostenverzwaring. Het lijkt hier echter niet om erg grote kostenveranderingen te gaan (in totaal tot zo'n 45 mln, zie tabel 7). Immers, in 2011 bedroegen de totale dementie zorgkosten 4,8 mld euro,⁷⁶ en aangezien de dementie prevalentie in Nederland jaarlijks met zo'n 1,7% toeneemt⁷⁷ kan zelfs bij een gelijkblijvende werkwijze in de dementiezorg de komende jaren een toename van ongeveer 82 miljoen euro verwacht worden, enkel door de toenemende prevalentie. Bij de analyses moeten we echter een aantal kanttekeningen plaatsen.

Bij een aantal van de benodigde parameters bestaat er aanzienlijke onzekerheid. Wij zijn hiermee omgegaan door de gebruikte schattingen zoveel mogelijk te cross-valideren door uitgebreide literatuur searches en interviews met experts op het specifieke vakgebied. Wat betreft een inschatting van de toename in de mate waarin een aanbeveling gevolgd wordt zijn er uiteraard geen data beschikbaar en moeten we het doen met expert opinion, of zijn we soms uitgegaan van een maximaal mogelijke toename. Maar ook met betrekking tot actuele volume gegevens waren niet altijd betrouwbare data aanwezig of vindbaar. De belangrijkste conclusies m.b.t. de directe kosten – namelijk dat het vooral gaat om kostenverzwaringen, en dat het niet om zeer grote kostenverzwaringen gaat – zijn vrij robuust m.b.t. andere aannames van de gebruikte model inputs. Ook bij alternatieve model inputs zullen we uitkomen op tamelijk milde kostenverzwaringen.

Een belangrijk voorbehoud bij deze conclusies is dat wij onze analyses hebben moeten beperken tot directe kosten: de kosten van de interventie zelf. Er is ook getracht indirecte kosten in kaart te brengen, maar we hebben moeten concluderen – in samenspraak met de experts – dat hiertoe onvoldoende evidence voorhanden was. Derhalve blijven eventuele indirecte kosten buiten beeld, en die indirecte kosten kunnen in de praktijk een behoorlijke budget-impact hebben.

Vaak is het zo dat directe kostenveranderingen gezien worden op korte termijn, terwijl indirecte kosteneffecten plaats vinden op een langere termijn. Op de lange termijn kan het zo zijn dat de indirecte kosten relevanter zijn voor de impact op het zorg budget. We kunnen dus zeggen dat de hier gepresenteerde budget impact dan ook vooral betrekking heeft op de korte termijn.

Alhoewel de evidence onvoldoende hard was om mee te nemen in deze studie, willen we hier toch een voorbeeld noemen dat de mogelijke impact van indirecte kosten kan illustreren, en dat bovendien tot een interessante discussie kan leiden. Er is evidence dat antipsychoticagebruik kan leiden tot de bijwerkingen CVA en sterfte.⁷⁸ Wanneer antipsychoticagebruik wordt verminderd – zoals de richtlijn voorschrijft – kan dit leiden tot minder doden ten gevolge van antipsychotica en tot het voorkomen van CVA's. Budgetmatig zou dit resulteren in besparingen op CVA-zorg door de voorkomen CVA's, maar in extra uitgaven aan dementiezorg in het algemeen doordat minder dementerenden vroegtijdig overlijden. Door het beperken van antipsychotica gebruik wordt vroegtijdige sterfte voorkomen, waardoor patiënten die relatief veel zorg ontvangen langer in leven blijven en derhalve langer zorg blijven consumeren. We zien dus dat vermeden sterfte door minder

⁷⁶ <http://www.nationaalkompas.nl/zorg/kosten-naar-diagnose/>

⁷⁷ <http://www.btsg.nl/infobulletin/dementie/prognose%20dementie.html>

⁷⁸ Maher et al. JAMA. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults A Systematic Review and Meta-analysis. 2011.

antipsychotica gebruik (in ongunstige zin) relevant kan zijn voor de budget impact. Echter, de kwestie of de indirecte kosten van vermeden sterfte een rol moeten krijgen in een BIA dient uiteraard niet slechts vanuit een economische invalshoek gevoerd worden. Bij uitvoering van het onderzoek werd geconstateerd dat verscheidene partijen het meenemen van vermeden sterfte als discutabel beschouwden. We merken hier op dat er wat ons betreft onvoldoende consensus is over hoe hier mee omgegaan moet worden, en er daarom besloten is dit uit de BIA analyse te laten. Derhalve zou het wenselijk zijn als er een discussie gevoerd gaat worden door alle belanghebbenden van BIAs (zowel de makers als de gebruikers) over het meenemen van indirecte kosten van vermeden (of extra) sterfte in (landelijke) budgettaire en begrotingsoverwegingen, en dat dit leidt tot meer duidelijkheid en transparantie op dit punt.